

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Zürich

(Direktor Prof. P. H. Rossier)

Hämolyse und hämolytische Krankheiten

Habilitationsschrift

der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich
zur Erlangung der *venia legendi*

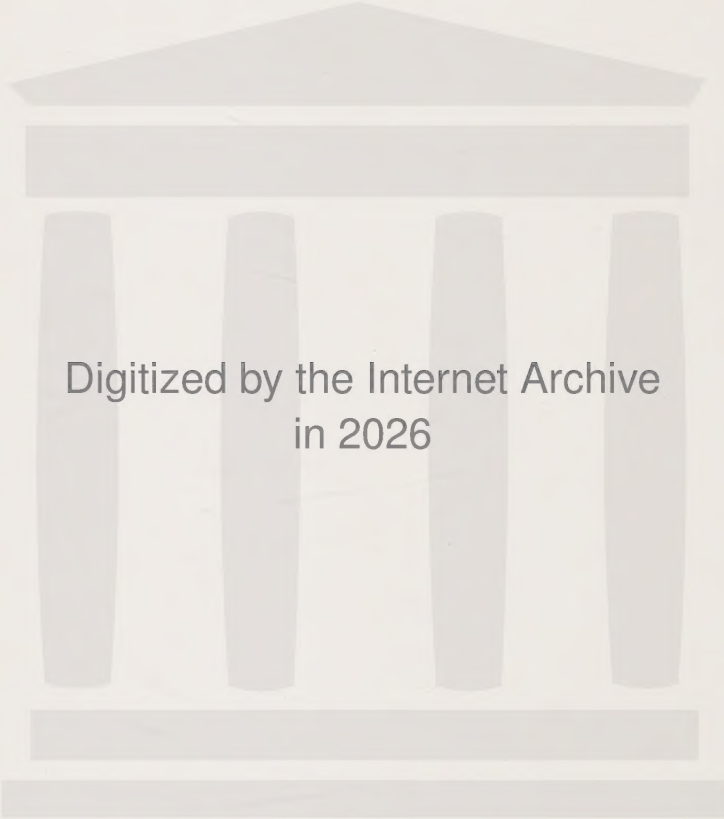
von

Dr. med. Conrad Maier
aus Zürich



MEDIZINISCHER VERLAG HANS HUBER BERN

1950



Digitized by the Internet Archive
in 2026

HÄMOLYSE UND
HÄMOLYTISCHE KRANKHEITEN

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Zürich

(Direktor Prof. P. H. Rossier)

Hämolyse und hämolytische Krankheiten

Habilitationsschrift

der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich
zur Erlangung der *venia legendi*

von

Dr. med. Conrad Maier
aus Zürich



MEDIZINISCHER VERLAG HANS HUBER BERN



Alle Rechte vorbehalten

Copyright by Verlag Hans Huber, Bern 1950

In der Schweiz gedruckt — Imprimé en Suisse — Printed in Switzerland

Druck: Alfred Schmid & Cie., Bern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	9
Morphologie der Erythrozyten	13
Die Erythrozytenform	13
Struktur des Erythrozyten	14
Formvarianten	16
Chemische Zusammensetzung der Erythrozyten	22
Architektur der Zellen	26
Veränderung der chemischen Zusammensetzung der Erythrozyten bei Krankheit	29
Das Verhalten der Erythrozyten im physiologischen Milieu	31
Der Blutfarbstoffwechsel	32
Der Hämoglobinaufbau	32
Der normale Hämoglobinabbau	38
Serum-Bilirubin	44
Hämoglobinabbau über Protoporphyrin	46
Pentdyopent	47
Schema des Blutfarbstoffwechsels	49
Abnorme Farbstoffbildungen	50
Methämoglobin	50
Methämalbumin	50
Hämatin	52
Sulfhämoglobin	52
Uroerythrin	54
Urochrom	55
Porphyrine	56
Myoglobin	61
Hämosiderin	62
Hämoforesin	63
Die Mechanik der Hämolyse	63
Stoffe, die experimentell oder biologisch als Hämolyse wirken können	70
Meßunterlagen der experimentellen Hämolyse	71
Weiteres zur Kinetik der Hämolyse	74
Verzögerung und Beschleunigung der Hämolyse	75
Reversion der Hämolyse	79
Der Hämoglobingehalt der Stromazellen	81
Die Stromatolyse	82

	Seite
Die Lokalisation des Blutabbaus im Körper	82
Klinische Manifestationen der Hämolyse	85
Hämoglobinbestimmung im Blutserum	86
Bilirubin	88
Urobilinkörper in Stuhl und Urin	89
Serumeisen nach Heilmeyer	91
Das leicht abspaltbare Eisen Barkans	92
Die Protoporphyrinbestimmung in den Erythrozyten	96
Das morphologische Blutbild	97
Die Erythrozytendicke	98
Die Innenkörper	100
Die Siderozyten	102
Die Bestimmung der Lebensdauer der Erythrozyten	104
Die osmotische Resistenz	106
Die Saponinhämolyse	112
Die Resistenz gegen Gallensäuren	115
Die Ammoniakresistenz	118
Die Wärmeresistenz	119
Die mechanische Resistenz	121
Die osmotische und mechanische Inkubationsresistenz	126
Die Immunkörper	132
Die Isoagglutinine	132
Das Rhesussystem	133
Der Nachweis der Kälteagglutinine	136
Der Nachweis von blockierenden Antikörpern	139
Die Erythrophagozytose	143
Lysolezithin	143
Der Nachweis von Kältehämolysinen	150
Die Bedeutung der Reticulozyten	151
Knochenmarksbefunde	153
Antihämolytische Faktoren	154
Einflüsse der chemischen Struktur der Erythrozyten	156
Klinische Einteilung der Hämolysen	156
Erythrozytenformen und Farbstoffe bei verschiedenen Hämolysen (Tabelle)	158
Hämolysen durch Infekte und Toxine	159
Infektionen	159
Gifte	163
Gewerbliche und medikamentöse Gifte	163
Sulfonamide	166

	Seite
Pflanzliche Gifte	170
Favismus	171
Tierische Gifte	172
Stoffwechselgifte	172
Haffkrankheit	174
Die Myositis myoglobininurica	176
Myoporphyrurie	176
Kreuzlähme	176
Myoglobinurie bei Tieren	176
Physikalische Faktoren	176
Verbrennungen	176
Abkühlungen	177
Ultraviolettbestrahlungen	177
Röntgenbestrahlungen	177
Die osmotische Hämolyse	177
Die mech. Traumatisierung, Marschhämoglobinurie	178
Das Crushsyndrom	179
Starkstromunfälle	180
Ultraschall	180
Komplexe Hämolsine	180
Paroxysmale Kältehämoglobinurie	181
Hämolytische Anämie mit nächtlicher Hämoglobinurie	185
Experimentelle hämolytische Anämie	196
Agglutinine	197
Isoagglutinine des ABO-Systems	198
Die Faktoren M, N und P	199
Das Rhesus-System	200
Transfusionszwischenfälle	202
Inkomplette Agglutinine, Anämie Typus Loutit	205
Kälteagglutinine	210
Agglutination durch verunreinigende Bakterien	214
Agglutination durch Phytotoxine	215
Agglutination durch Fluß- und Gerbsäure	215
Bemerkungen zur bisher üblichen deskriptiven Einteilung der erworbenen hämolytischen Anämien	215
Die Lederer-Anämie	216
Die makrozytäre hämolytische Anämie Typus Dyke-Young	217
Kongenitale Störungen im Erythrozytenaufbau	219
Der konstitutionelle hämolytische Ikterus	219
Die Sichelzellanämie	233

	Seite
Die Cooley- und Mittelmeeraanämie	237
Die Elliptozytose	243
Die makrozytäre familiäre Anämie Typus Haden	246
Die hereditäre, geschlechtsgebundene Anämie (Rundles and Falls)	247
Die familiäre geschlechtsgebundene Anämie mit Ellipto- zytose (Cooley)	248
Die familiäre Anämie bei Philippinern	249
Die familiäre Erythroblastose (Debler)	250
Die familiäre Methämoglobinämie	250
Die hereditäre nicht sphärozytäre hämolytische Anämie Crosby	252
Die konstitutionelle hyperchrome Elliptozytenanämie (Fanconi)	253
Die kongenitale hämolytische Anämie mit spontaner Innenkörperbildung	254
Konstitutionelle Anfälligkeit zu Hämolysen	255
Sekundäre (symptomatische) Hämolysen	256
Perniziöse Anämie	256
Bleianämie	261
Hämolyse durch Veränderungen im Blutplasma	265
Hämolytische Prozesse durch Störungen der Milzfunktion	266
Leukämie	267
Lymphogranulom	269
Perniziosa	269
Splenomegale Leberzirrhose	270
Cholangitis und Hepatitis	272
Andere entzündliche Erkrankungen	273
Nicht entzündliche splenomegale Zustände	274
Die Beziehung v. hämolytischen Zuständen zur Leberfunktion	275
Der Ikterus intermittens juvenilis (Meulengracht)	276
Zusammenfassung	281
Spektraltafel	297
Literaturverzeichnis	298
Sachregister	313

Einleitung

Unter «Hämolyse» versteht man den Austritt von Blutfarbstoff aus den roten Blutkörperchen, wobei deren Gerüstwerk, das Stroma, leer zurückbleibt. Entsprechend der beschränkten Lebensdauer der Erythrozyten, deren fortwährenden Neubildung und Untergang, beobachten wir auch am gesunden Menschen dauernd hämolytische Vorgänge. Nur wenn diese eine abnorme Steigerung erfahren oder falsche Wege beschreiten, kann von einem pathologischen Prozeß oder einer hämolytischen Krankheit gesprochen werden. Diese kann gegebenenfalls schließlich auch zu einer Anämie führen. Aus den angeführten Gründen setzt die Forschung um die Hämolyse auch die Kenntnis des normalen Blutabbaus voraus. Es hat sich aber gezeigt, daß auch bei fehlerhaftem Aufbau der roten Blutkörperchen diese einer verfrühten Destruktion anheimfallen können, und es sind deshalb auch Störungen in der Entwicklung der Erythrozyten für unsere Betrachtung von Wichtigkeit. Auf diesem Gebiete befinden sich unsere Kenntnisse aber noch in den Anfängen.

Seit der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts, als man sich mit der Chemie des Hämoglobins näher beschäftigte, waren die Forscher darauf angewiesen, für ihre Untersuchungen experimentelle Hämolysen durchzuführen. Auch den Bakteriologen und den Serologen hat das Problem schon lange interessiert, wobei nur an die Bedeutung der Wassermannschen Reaktion erinnert sei. Die Klinik verdankt vor allem dem französischen Forscher *Chauffard* die Erkenntnis der Auffassung des konstitutionellen hämolytischen Ikterus als eines hämolytischen Prozesses. Ebenfalls um die Jahrhundertwende haben *Donath* und *Landsteiner* die paroxysmale Hämoglobinurie experimentell erfaßt, und die beiden genannten Krankheiten waren jahrelang die einzigen Syndrome, welche in den Lehrbüchern aufgeführt waren. Lange Zeit wurde von vielen Hämatologen die Möglichkeit des Vorkommens von chronischen erworbenen hämolytischen Anämien abgelehnt. Erst die experimentellen Untersuchungen von *Damashuk* und *Schwartz* im Jahre 1938, welche zeigen konnten, daß durch geeignete Maßnahmen chronische Hämolysen und sogar Sphärozytosen zu erzeugen waren, bereiteten das Feld für weitere klinische Beobachtungen vor. Die große Bereicherung unserer Kenntnisse in der Immunologie und auf dem Gebiete des Eiweißstoffwechsels hat

weitere Grundlagen für die Klinik der Hämolyse ergeben. Die während Jahren mühsam zusammengetragenen Einzelergebnisse der experimentellen Hämolyseforschung können nun auch der Klinik zunutze gemacht werden.

Vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über den heutigen Stand des Wissens auf dem Gebiet der Hämolyse. Ihr Objekt, das rote Blutkörperchen, wird in seiner Form und Struktur besprochen. Ein zweiter Abschnitt behandelt die Probleme des Auf- und Abbaus des Blutfarbstoffes. Dann folgen Ausführungen über die experimentellen Bedingungen der Hämolyse, soweit sie für den Kliniker von Interesse sind. Ein breiter Raum wird der allgemeinen klinischen Diagnostik von hämolytischen Prozessen zur Verfügung gestellt. Hier sind besonders zahlreiche eigene Untersuchungen eingegliedert.

Der zweite Teil der Monographie bringt zunächst eine Einteilung der Hämolyse nach ätiologischen Gesichtspunkten, worauf die Krankheitsbilder einzeln beschrieben werden. Der Akzent wird dabei vorwiegend auf die Diagnostik und die pathogenetischen Fragen gelegt. In einer Zusammenfassung wird am Schluß ein Überblick über das Problem gegeben.

Die Arbeit wendet sich an den Kliniker und Hämatologen, aber auch an den auf diesem Gebiet interessierten Praktiker. Besonders im klinischen Teil wird die Propedeutik der Hämatologie vorausgesetzt. Die Schrift ist in diesem Sinne kein Lehrmittel. Dafür wurde Raum für eine kurze Beschreibung auch seltenerer Krankheiten gewonnen, wobei die Literaturhinweise das Auffinden der besonders stark zerstreuten Quellen erleichtern. Die ältere Literatur, insbesondere der experimentellen Forschung, ist nur angeführt, insofern sie auch heute noch von unmittelbarem Interesse ist. Weitere Literatur auf diesem Gebiet findet sich im Handbuch der allgemeinen Hämatologie von Hirschfeld, Berlin 1932, und in dem neuen Buch von Ponder, «Hemolysis and related phenomena», New York 1948. Eine moderne, umfassende Übersicht über die Chemie der Blutfarbstoffe gibt Lemberg und Legges «Bile Pigments», New York 1949, wobei für den Kliniker die sehr schöne, etwas kleinere Monographie von Benard, Gajdos und Tissier, «Hémoglobine et Pigments apparentés», Paris 1949, ebenfalls ausreicht.

Die eigenen experimentellen Untersuchungen gehen in ihrem Beginn auf das Jahr 1941 zurück, als der Verfasser noch auf der Medizinischen Universitätsklinik tätig war. Ihrem Direktor, Herrn Prof. W. Löffler, verdanke ich auch die Erlaubnis, eine Reihe von Krankengeschichten zu verwerten. Einzelne Fälle wurden mir

in freundlicher Weise auch von Herrn Prof. R o h r zur Untersuchung überlassen. Mein gegenwärtiger Chef, Herr Prof. P. H. R o s s i e r, hat meine Arbeit je und je gefördert, wofür auch ihm herzlicher Dank gesagt sei.

Finanziell wurden die Untersuchungen ermöglicht durch einen Beitrag der Kantonalen Erziehungsdirektion sowie durch die temporäre Bezahlung einer Laborantin durch die Cilag AG., Schaffhausen, was auch hier bestens verdankt sei.

Zürich, im Juni 1950.

C. M.

Morphologie der Erythrozyten

1. Die Erythrozytenform

Eine genaue Kenntnis der Form des normalen roten Blutkörperchens ist für alle Fragen der Hämolyse von großer Bedeutung. Schon Ende des 18. Jahrhunderts vertraten H e w s o n und D u m a s die Ansicht, daß die im Mikroskop beobachtete Gestalt mit der Form der im Blute zirkulierenden Erythrozyten identisch sei. Diese im ersten Moment selbstverständlich anmutende Feststellung ist nicht ohne weiteres gegeben, wissen wir doch, daß noch kürzlich von W y s s (1947) behauptet wurde, der Erythrozyt habe in vivo vollständige Kugelform.

G ü n t h e r schreibt im Jahre 1934 im Handbuch der allgemeinen Hämatologie von H i r s c h f e l d, daß die normale Form des roten Blutkörperchens die flache *Napfform* sei, wie dies erstmals 1941 von H e n l e angenommen worden ist. Die Glockenform (W e i d e n r e i c h, 1902) und die bikonkave Form seien bereits sekundäre Veränderungen. Durch Photographien in Plasma-Suspensionen gelang es nun aber P o n d e r, die Frage endgültig zu lösen: die roten Blutkörperchen sind von oben gesehen rund und von der Seite *bikonkav*, wie dies bereits Y o u n g 1819 vermutete und seit-her von vielen Forschern immer wieder festgestellt wurde. H a r t r i d g e hat 1919 ausgeführt, daß die bikonkave Zellform ein Kompromiß zwischen einer Kugel und einer unendlich dünnen Scheibe darstellt. Gas, das von der Oberfläche hineindiffundiert, erreicht das Zentrum von allen Punkten aus zu gleicher Zeit. Die roten Blutkörperchen haben einen ringförmigen Wulst mit beidseitiger zentraler Delle. Messungen in Suspensionen von P o n d e r ergaben Durchmesser im Mittel von $8,5 \mu$. Sie schwanken normalerweise von $8,2$ — $8,9 \mu$. Diese Werte können jedoch noch um $+$ oder $-0,3 \mu$ ändern, ohne daß eine besondere Krankheit vorliegen muß; zwei Drittel aller Zellen messen zwischen 8 und 9μ . Die größten Zellen haben gewöhnlich einen Durchmesser von nicht über 10μ , die kleinsten nicht unter 7μ . Die größte Dicke beträgt $2,4 \mu$, die kleinste $1,0 \mu$. Der Quotient Länge : größter Dicke beträgt $3,5$, der Quotient Länge : kleinster Dicke $8,5$. Die mittlere Oberfläche ist $163 \mu^2$ ($2,1 \times d^2$) (d = Durchmesser) und das Volumen ungefähr $87 \mu^3$. Von Bedeutung ist, daß in getrockneten Präparaten die Werte andere sind. Bei der Fixation kommt es zu einer Schrumpfung der Zelle in einem Ausmaß von 8 — 16% . Diese macht den Durchmesser um etwa $0,5 \mu$ kleiner. Die Schrumpfungsvorgänge sind nicht immer dieselben und hängen weitgehend von der Dauer

und Temperatur von Trocknung und Fixation ab. Aus diesem Grunde darf den Price-Jones-Kurven nicht eine allzu große Bedeutung beigemessen werden, bzw. müssen die möglichen exogenen Einflüsse in Rechnung gestellt werden. Der mittlere Durchmesser der trockenen Zellen liegt zwischen 7 und 8 μ . Kleine Variationen der Größe, wie sie bei Psychosen von Eibe 1907, bei verschiedenen Rassen von Gram 1884 gefunden wurden, sowie die bekannt gewordenen Veränderungen im Laufe des Tages und Unterschiede im arteriellen und venösen Blut (Wiechmann und Schürmeyer 1925), sind deshalb mit größter Vorsicht zu beurteilen.

2. Die Struktur des Erythrozyten

Ältere Autoren wie Leydig, Kölliker, Schilling, Schmitt, Bear und Ponder nehmen an, daß der Erythrozyt von einer *histologisch definierten Membran* umgeben sei, wobei sie unter Membran eine zur Zelle gehörende, dieselbe deckende, deutlich vom Plasmakörper abgesetzte häutige Schicht verstanden. Die ursprüngliche Ansicht war, daß im *strukturlosen Innern* des roten Blutkörperchens das Hämoglobin und die Salzlösung in flüssigem Zustand enthalten sei. Rollett war 1862 der erste, der sich die Zellen aus einem Gerüst (*Stroma*) gebaut vorstellte, in dessen Maschen das Hämoglobin eingebaut sei. Unter Führung von Günther (1933) wurde dann längere Zeit bestritten, daß eine Membran die Erythrozyten umgebe und man besser von einer *Grenzschicht* spreche. Diese stellte er sich als eine Protoplasmaverdichtung an der Oberfläche des roten Blutkörperchens vor. Bech-

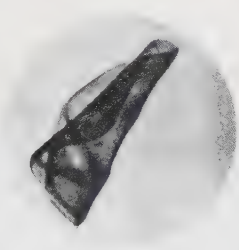


a = bikonkave Form; b = Napfform; c = Glockenform.

hold beschrieb 1921 diese Grenzschicht als ein Maschenwerk, das aus Protein aufgebaut und zwischen welches die Lipide eingelagert sind. Im Jahre 1942 haben Wolpers und Zwickau das *Übermikroskop* zur Erforschung der Erythrozytenmembran herangezogen. Sie erhielten an mit destilliertem Wasser hämolysierten Erythrozyten Bilder, die dafür sprechen, daß es sich bei der Hülle tatsächlich um eine echte Membran, d. h. um ein Gebilde mit scharf begrenztem Rand handelt, welche sich von ihrem Inhalt strukturell deutlich unterscheidet. Bei diesen Untersuchungen ist immerhin darauf hinzuweisen, daß die Blutkörperchen zur

Übermikroskopie einer gewissen Präparation bedürfen, wobei u. a. Osmiumsäure zur Anwendung kommt. Diese Vorbereitungen sind natürlich geeignet, Eiweißkörper zu denaturieren und Bilder vorzutauschen, die physiologisch nicht vorhanden sind. Auf diese Möglichkeiten weist auch Frey-Wyssling hin. Mit dem Mikromanipulator ist es gelungen, Erythrozyten anzustechen und das Hämoglobin zum Ausfließen zu bringen (Peterfi, Olio und Scifritz 1927). Auch diese Beobachtung spricht somit für das Bestehen einer Erythrozyten-Membran.

Demgegenüber fand Michels 1931, daß man Erythrozyten zerteilen könne, ohne daß eine Hämolyse eintrete. Seine Beobachtungen sind jedoch wahrscheinlich nicht ganz stichhaltig, indem das Eiweiß der roten Blutkörperchen schon durch kleine Eingriffe denaturiert werden kann und dann seine Eigenschaften verändert. Neuestens hat nun aber auch Ralph (1947) an Hand von Dunkelfeld-Beobachtungen gezeigt, daß eine Erythrozytenmembran tatsächlich angenommen werden muß. Fast allgemein wird heute auch anerkannt, daß auch das Innere des Blutkörperchens durch ein Gerüst ausgekleidet ist, welches aber weniger dicht gebaut ist



Künstlich aufgerollte, osmiumfixierte Erythrozytenmembran.
Elektronenoptisch 9500 : 1 (nach Wolpers und Zwickau).

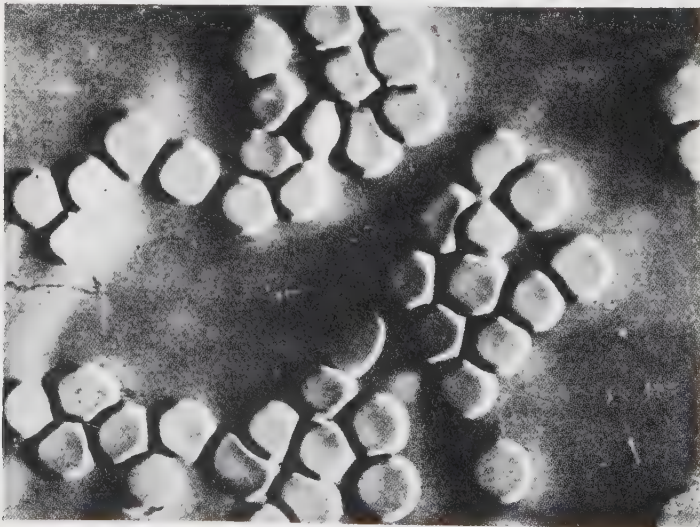
als die Membran. In den Maschen des Gerüsts ist das Hämoglobin teilweise verankert. Lepeschkin nennt die Gerüstsubstanz «*Vitaid*» und glaubt, daß das Hämoglobin sogar chemisch daran fixiert sei.

Die Dicke der Erythrozytenmembran ist schwer festzustellen und hängt von den angewandten Meßmethoden ab. Mit dem Übermikroskop haben Wolpers und Zwickau die Dicke der getrockneten Membran auf 20—30 m μ geschätzt. Bei Hinzurechnung des Gewebswassers kommt man auf doppelt so hohe Werte, also auf mindestens 30—40 m μ . Mathematisch-chemische Berechnungen haben jedoch niedrigere Zahlen ergeben, so daß die effektive Dicke der Membran heute noch nicht feststeht.

Der strukturelle Aufbau des roten Blutkörperchens gestattet diesem, seine Form beim Durchschlüpfen durch die kleinsten Gefäße nach Belieben elastisch zu ändern, was in den Kapillaren ohne weiteres mikroskopisch beobachtet werden kann.

3. Formvarianten

a) *Kugelzelle*: Die Kugelzelle (Sphärozyt) hat eine minimale Oberfläche bezüglich ihres Volumens. Schon 1895 beobachtete *Hamburger* den Übergang von bikonkaven Zellen in sphärische Zellen beim Aufenthalt in Salz- oder Zuckerlösung. Zunahme des Innendruckes bewirkt zunächst Ausstülpung der eingedellten Oberfläche. Nach Ausgleich der Abplattung nehmen bei weiterer Quellung alle Durchmesser gleichmäßig zu (*Günther*), und es wird schließlich ein Punkt erreicht, bei dem die kleinste Oberfläche bezüglich des Inhaltes erreicht ist. Wenn die Quellung diesen Punkt überschreitet, beginnt das Volumen zu steigen und es kommt schließlich zu Hämolyse. Sphärozyten können bis zu einem gewissen Grad in die bikonkave Form zurückverwandelt werden (siehe S. 79). Wenn man z. B. zu einer Gruppe von Sphärozyten, die man durch Zugabe von Lezithin zu gewaschenen roten Blutkörperchen erzeugt hat, 20fach mit Kochsalzlösung verdünntes Plasma zufügt, kann die Rückbildung beobachtet werden. Man



Mit Immuns serum künstlich erzeugte Sphärozyten der Ratte.
(Schattenbilder nach *Bessis*.)

stellt sich vor, daß das die Sphärozytose bewirkende Agens nur lose mit der Erythrozytenoberfläche in Verbindung steht. Unter Umständen ist es möglich, diese Bindungen wieder zu lösen (Ponder), wodurch die bikonkave Form wieder eingenommen wird. Ist aber einmal der «prolytische Sphärozyt» gebildet, d. h. hat eine beträchtliche Volumenzunahme stattgefunden, so sind die Vorgänge irreversibel. Besonders gute reversierende Eigenschaften hat das Serum-Albumin.

Eine Sphärozytenbildung wird jedoch nicht nur durch chemische Substanzen ausgelöst. Wenn man Erythrozyten in ein *Deckglas-Präparat* bringt, so beobachtet man bei sofortiger Untersuchung eine Sphärozytenbildung (Brinkman, van Dam, Wyss). Heute wissen wir, daß diese Sphärozytenbildung infolge *Steigerung des pH* von 7,3 auf 9,0 wegen der Alkalität des Glases eintritt (Waller 1930, Furchtgott 1940). Entsprechende Formveränderungen werden deshalb in Quarz- oder Paraffinpräparaten nicht gefunden. Mit dieser Feststellung ist auch die neuerdings wieder von Wyss vorgebrachte Behauptung, daß die Erythrozyten normalerweise Kugelform haben, widerlegt und zugleich erklärt. Abgesehen von dem Einfluß des pH ist aber noch derjenige einer «*antisphärischen Substanz*» (Ponder) zu beachten. Diese bildet einen normalen Bestandteil der Oberfläche des roten Blutkörperchens. Sie wird von Glas adsorbiert und in dem engen Raum zwischen Objektträger und Deckglas entfernt. Dann genügt schon eine pH-Steigerung auf 9,2, um die Sphärozytose herbeizuführen, während dieselbe normalerweise erst bei einem pH von 11,3 eintritt. Die «*antisphärische Substanz*» kann auch durch mehrfaches Waschen der Erythrozyten entfernt werden. Sie gehört einer Albumin-Fraktion, dem sogenannten *Crystalbumin* (Hewit 1938) an. Es scheint auch, daß Fettsäuren, die in kleinsten Mengen anwesend sind, die Wirkung der «*antisphärischen Substanz*» aufheben können. Dies kann z. B. eintreten, wenn man eine Suspension von roten Blutkörperchen schüttelt und das Glasröhrchen mit dem Daumen verschließt. Bei Experimenten können darum in dieser Richtung beträchtliche Fehler unterlaufen. Die Untersuchungen von Ponder haben gezeigt, daß jede experimentelle Hämolyse schlußendlich über eine Sphärozytenbildung abläuft. Es ergibt sich daraus, daß sehr zahlreiche chemische und physikalische Einflüsse Kugelzellbildung bewirken können (siehe Seite 70).

b) *Stechapfelbildung*: Früher glaubte man, daß Stechapfelbildung das Zeichen einer Volumenabnahme sei. Dies ist ein Irrtum. Das Volumen des Stechapfels ist dasselbe wie dasjenige der bi-

konkaven Ausgangsform. Die Fältelung kommt durch eine Verkleinerung der Oberfläche zustande. Stechapfelformen werden beobachtet:

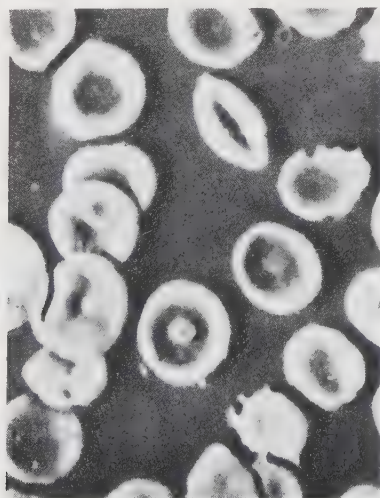
1. als Zwischenform zwischen bikonkaver- und sphärischer Form. In einer bestimmten Phase wird Stechapfelbildung erreicht. Sie kann durch Lysine, durch sphärische Agenzien, durch Erhöhung des pH über 8,5 oder 10,5 bewirkt werden, je nachdem, ob die antisphärische Substanz anwesend ist oder nicht (P o n d e r).

2. Stechapfelbildung als Resultat der Kristallisation oder Einfrierung von Hämoglobin. Dies tritt in der Nähe des isoelektrischen Punktes von Hämoglobin bei einem pH von 6,5 auf, ferner im Oxalatblut und bei einer Reihe weiterer Bedingungen, die bis jetzt noch nicht ganz geklärt sind. Im Gegensatz zur oben genannten Form tritt diese Art der Stechapfelbildung ganz langsam im Laufe von Stunden und Tagen ein. Im Anfangsstadium ist sie noch reversibel, indem man das pH erhöht, das Präparat erwärmt oder in ein anderes Milieu verbringt.

c) *Poikilozyten*: Die Natur und die Bedingungen für das Entstehen der Poikilozyten ist unklar. Sie treten sowohl bei Makro- wie bei Mikrozytose auf. Ein einziges Merkmal ist einigermaßen typisch, nämlich, daß sie immer dann zu beobachten sind, wenn eine niedrige Hämoglobinkonzentration des einzelnen Blutkörperchens vorliegt. Poikilozyten können in Sphärozyten übergehen wie normale Zellen. Künstlich kann man unter Einwirkung von Hitze und Druck Poikilozyten erzeugen. Es ist schon der Gedanke geäußert worden, daß Poikilozyten durch Fragmentation von normalen Erythrozyten entstehen und daß durch weitere Abschnürungen schließlich Mikrozyten gebildet werden. R o h r vermutet, daß Poikilozyten im Zusammenhang mit gestörter Milzfunktion entstehen können. Er hält sie, wie übrigens auch die *Mikrozyten*, für unter beschleunigter Reifung rasch ausgeschwemmte Zellen: Diese Ansicht deckt sich mit der Tatsache, daß die Zellen häufig bei Hämolysen mit Milzvergrößerung vorkommen. Die näheren Beziehungen sind jedoch noch nicht erforscht. Die relativ große Oberfläche dieser Zellen, der ein kleines Volumen gegenübersteht, bringt R o h r in Beziehung zu der beobachteten erhöhten osmotischen Resistenz.

d) *Fragmentozyten* (Syn.: Schistozyten) entstehen wahrscheinlich durch Abschnürung eines Teiles von normalen Erythrozyten. Sie haben Beziehungen zu Poikilozyten und kommen bei gewissen Hämolysen, insbesondere bei der Mittelmeeraanämie vor (Abb. auf Seite 239). Man glaubt, daß sie, wie die Poikilozyten, einer raschen Phagozytose anheimfallen.

e) *Platozyten* (Synonyma: Leptozyten, Zielscheibenzellen, Targetzellen) sind besonders flache, eher große, meist exzentrisch geformte Zellen, die eine Hämoglobinanreicherung in der Peripherie und im Zentrum aufweisen, so daß sie das Aussehen von Zielscheiben annehmen. Neuerdings nimmt man an, daß alle roten Blutzellen im Knochenmark als Platozyten gebildet werden, bei ihrem Austritt aus dem Knochenmark bikonkave Form haben und bei ihrem Untergang in der Milz sphärische Form annehmen (P o n d e r). Die zentrale Hämoglobinsammlung, die bei der gewöhnlichen Färbung beobachtet wird, soll nach P o n d e r ein Kunstprodukt sein und wird in lebenden Zellen nicht gefunden. Ob dies richtig ist, ist zurzeit noch eine offene Frage. Mit besonderer Technik von B e s s i s photographierte Platozyten zeigen die zentrale Erhebung auf jeden Fall sehr deutlich (s. beistehende Abb.). Scheibenzellen sind gegen osmotische Einflüsse resistenter als bikonkave Formen. Sie werden bei hämolytischen Zuständen gefunden, so bei der Mittelmeeranämie und bei Milzatrophen, bzw. nach Splenektomien. Man glaubt, daß die Zellen normalerweise in der Milz rasch abgebaut werden und daß es besonders bei Unterfunktion oder Fehlen dieses Organs zu einer Anhäufung im zirkulierenden Blut kommt. Wahrscheinlich ist, daß sie mechanisch stärker verwundbar sind als normale Zellen und daß die Hämolyse neigung auf diesem Moment beruht. Zielscheibenzellen sind jedoch an sich nicht pathognomonisch für hämolytische Prozesse.



Platozyten (Zielscheibenzellen, Leptozyten, Target-cells) (nach B e s s i s).

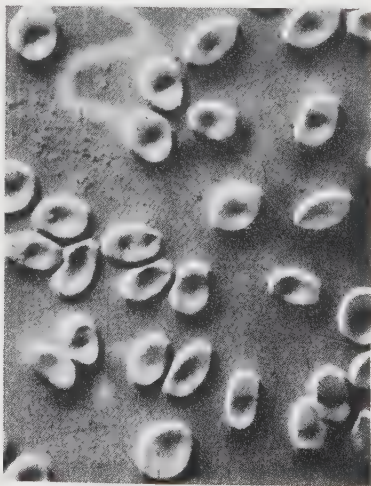
Es ist gelungen, solche durch Entwässerung des Kranken, seiner Erythrozyten oder der Farblösung experimentell zu erzeugen (Valentine und Neel).

f) *Makroplane Zellen*: Im Gegensatz zu den Plazozyten sind sie weniger exzentrisch; sie sind fast vollständig rund und zeigen eine gleichmäßige, meist starke Hämoglobinfärbung; wie die vorigen sind sie jedoch flacher als normale Erythrozyten. Diese Zellen zeigen nach eigenen Beobachtungen eine normale mechanische und osmotische Resistenz.

g) *Elliptozyten oder Ovalozyten*: Sie sind bikonkav und können daher Geldrollen bilden. Das Zellvolumen und der Hämoglobingehalt sind eher etwas erniedrigt. Das mittlere Volumen beträgt 50—75 μ^3 und das mittlere Hämoglobin schwankt zwischen 18 bis 25 γ . Die mittlere Hämoglobinkonzentration ist aber ungefähr normal.

Die Elliptozyten zeigen eine erhöhte numerische Exzentrizität. Diese ist variabel und schwankt zwischen 0,62 bis 0,74 und darüber nach der Formel von Günther ($a = 1 - (a : b)^2$ wobei a als der größte, b als der kleinste Durchmesser einzusetzen ist). Die Zellen können ausnahmsweise auch Bananen-, Flaschen- oder Wurstform haben.

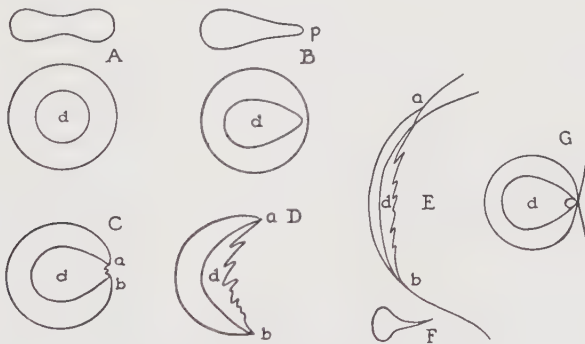
Elliptozyten kommen als dominant vererbliche Anomalie (siehe Seite 243) vor. Symptomatisch vermehrte Exzentrizität findet sich bei perniziöser Anämie, weniger ausgesprochen bei sekundärer



Elliptozyten (Ovalozyten). (Nach Bessis.)

Anämie, dann aber auch bei Mittelmeeranämie. Ob die Zellen an sich in vermehrtem Maße hämolysebereit sind, ist noch eine offene Frage. Eigene Untersuchungen ergaben eine normale osmotische und mechanische Resistenz.

h) Sichelzellen (Drepanozyten, Meniskozyten) sind schmale, gleichsam auf die doppelte Länge ausgezogene, leicht gebogene und an den Enden oft zugespitzte Gebilde. Es handelt sich um eine konstitutionell vererbte Anomalie, die bei Negern vorkommt. Die Sichelzellbildung tritt erst ein, wenn die Sauerstoffspannung im Plasma bis zu einem gewissen Punkt abfällt. Dann kommt es infolge einer Anomalie im Globinaufbau (S. 233) zur Formveränderungen, wobei die Zelle an einem Ende dicker und am andern dünner wird und sich schließlich 2 Punkte voneinander trennen. Zwischen diesen wird ein kleines Filament sichtbar, das aus Lipoidteilen der Zellhülle besteht. Bei Wiederaufnahme von Sauerstoff ist das Phänomen vollständig reversibel. Sichelzellen können in gleicher Weise in Sphärozyten übergehen wie normale bikonkave Erythrozyten. Die Hämolysen *in vivo* benützt jedoch nicht diesen Weg, sondern beruht auf der starken mechanischen Verwundbarkeit der Sichelzellen.

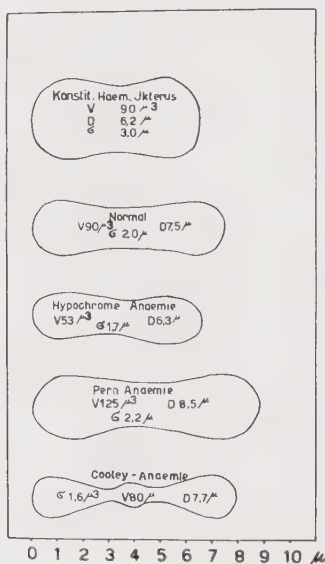


Veränderungen bei der Sichelzellbildung (nach Ponder).

- A = Promensicozyt im Querschnitt und in Aufsicht.
- B = Beginnende Sichelzellbildung mit Abflachung am Punkt p.
- C = Trennung der Zelle an den Punkten a und b.
- D = Fortschreitende Sichelzellbildung.
- E = Ausgebildete Sichelzelle.
- F = Dieselbe im Querschnitt.
- G = Rückbildung der Sichelzelle zur bikonkaven Form.
- d = bezeichnet die normale Eindellung der bikonkaven Zelle.

i) Mikrozyten und Makrozyten: die weder besonders sphärisch (Mikrosphärozyten) noch besonders flach sind, haben — nach dem, was wir bis heute wissen — irgendwelchen hämolytischen

Agenzien gegenüber keine besondere Empfindlichkeit. Im Gegenteil ist bekannt, daß Pseudomakrozyten, das heißt junge Erythrozyten (polychromatische Zellen und Reticulozyten) sich durch erhöhte osmotische und mechanische Resistenz auszeichnen. Diese Zellen sind jedoch flach, d. h. makroplan, wodurch ihr Verhalten erklärt ist.



Querschnitte durch verschiedene Abarten von Erythrozyten.
V = Volumen, D = Durchmesser, σ = mittlere Dicke.

4. Die chemische Zusammensetzung der Erythrozyten

Schon immer wurde versucht, die Hämolyse mit dem chemischen Bau der Erythrozyten in Beziehung zu setzen.

Die roten Blutkörperchen bestehen zu 64% aus Wasser. Vom Trockenrückstand sind 80—90% Hämoglobinanteile. Letzteres besteht zu 86% aus dem schwefelhaltigen Eiweißkörper Globin und zu 4% aus dem eisenhaltigen Häm.

Auf das Hämoglobin wird später eingegangen werden.

Der Nichthämoglobinanteil des Trockenrückstandes hat nach heute gültiger Ansicht wahrscheinlich eine retikuläre Struktur und besteht zur Hauptsache, d. h. zu 40—60% aus Proteinen. 10—12% geht auf Lipide, welche von besonderer Bedeutung für hämolytische Prozesse sind. Ein weiterer Teil besteht aus Neutralfetten und Cholesterinen. Außerdem findet man Harnstoff, Harnsäure,

Kreatin, Adenin, Ribosenukleinsäuren, Glukose. An *Anionen* sind vorhanden: Chlor, Oxalate, Phosphate, Sulfate und Bikarbonate. An *Kationen* kommen Kalium, Natrium und Magnesium vor. Kalzium ist in den Erythrozyten nicht enthalten. Von gewisser Bedeutung scheint auch die *Katalase* zu sein, die verhindert, daß Hämoglobin durch Wasserstoffsuperoxyd abgebaut wird (Bingold und Engel). Als Regulator im Rahmen des Redoxsystems ist außerdem das *Glutathion* zu nennen (Tripeptid aus Glutaminsäure, Cystein und Glykokoll). Dieser Körper ist wahrscheinlich bei der Gerüstbildung des Stromas nicht direkt beteiligt, sondern hat ausschließlich stoffwechselregulierend einzuwirken.

a) Die Proteine

Der eigentliche Gerüstträger des Erythrozyten ist das *Stromatin*, das von Jorpes 1932 wegen seiner Aminosäurezusammensetzung als ein Protein eigener Art beschrieben wurde. Stromatin unterscheidet sich von Kreatin durch seinen geringeren Schwefelgehalt und hat außerdem Eigenschaften, die eine Unterscheidung von Kollagen möglich machen (Ballantine 1934, Beach, Erickson und Bernstein 1939). Böhm zeigte, daß Stromatin ein Fibroprotein ist, das imstande ist, ein Gel mit einem sehr niedrigen Eiweißgehalt zu bilden. Man konnte nachweisen (Belkin und Wiener 1944), daß die blutgruppenspezifischen Substanzen A, B und Rh in dieser Substanz enthalten sind.

Durch Elektrophorese haben Stern und seine Mitarbeiter 2 Eiweißbestandteile aus dem Gerüstwerk voneinander abgetrennt. Eine Substanz wurde als *a-Protein* bezeichnet, welches wahrscheinlich dem Stromatin entspricht. Das *b-Protein* konnte nicht näher identifiziert werden.

Versuche, das Stromatin durch Ultrazentrifugierung weiter zu fraktionieren, resultierten in der Gewinnung eines neuen Proteins, des sogenannten Elinins (Calvin, Evans, Behrendt 1946). Dieser Körper enthält weniger N und mehr Phosphor als Stromatin, und er besteht seinerseits aus 2 Komponenten, die durch Elektrophorese getrennt werden können. Im Stroma der roten Blutkörperchen erreicht das Elinin zwei Drittel der Menge von Stromatin. Elinin enthält besonders die Rh-Substanz, in geringerem Maße sind aber auch A- und B-Substanzen darin auffindbar.

Bei der Verarbeitung von Stromatin läßt sich auch ein *Globin* darstellen. Die «*antisphärische Substanz*» ist ein kohlehydratarmes Albumin und kann leicht von der Oberfläche der intakten Erythrozyten gewegewaschen werden.

Am Aufbau der verschiedenen Proteine sind nach bisherigen Feststellungen *folgende Aminosäuren* beteiligt: Arginin, Histidin, Lysin, Thyrosin, Cystin, Methionin, Tryptophan, Leucin. Es kann als sicher angenommen werden, daß die verschiedenen Proteine mit den Lipoiden des Erythrozyten eine mehr oder weniger feste Bindung eingehen und *Lipoproteide* bilden.

b) Die Lipoide

Die Lipoide bestehen hauptsächlich aus *Phosphatiden*. Von Monoaminophosphatiden findet man *Kephalin* und *Lezithin*, von Diaminophosphatiden vor allem *Sphingomyelin*. Ein weiterer Anteil besteht aus *Neutralfetten* und *Cholesterinen*. Erickson und Mitarbeiter haben in dieser Richtung quantitative Bestimmungen ausgeführt. Wenn auch die angewandten Methoden nicht jeder Kritik standhalten (Peters und van Slyke), so sind die erhaltenen Zahlen, die sich auf Gesunde beziehen, doch in ihrer Relation zueinander von Bedeutung:

	Plasma (mg/o)	Erythrozyten (mg/o)
Total Lipoide	454	424
Phosphatide	136	244
Cholesterin:		
total	143	116
frei	35	97
Ester	82	32

Fraktionierungswerte der Phosphatide:

	in 100 g Erythrozyten	in 100 mg Stroma	Plasma 100 ccm
Total Phosphatide	317 mg	10 mg	189 mg
Total Cholinphosphatide (Lezithin + Sphingomyelin)	127 = 40%	5 = 50%	134 = 71%
Lezithin	77 = 24%	2 = 20%	99 = 52%
Kephalin	190 = 60%	5 = 50%	55 = 29%
Sphingomyelin	50 = 16%	3 = 30%	35 = 19%

c) Die übrigen Bestandteile

Über die bisher erhaltenen quantitativen Daten orientieren die im folgenden angeführten Tabellen. Die Zahlen sind teilweise in Milliäquivalenten pro rote Blutzelle, d. h. im Molekulargewicht, dividiert durch die Valenz angeführt. Nicht ionisierte Substanzen werden in Millimol angegeben (Gesamtgewicht ausgedrückt als Molekulargewicht). Das Volumen der Blutzelle wird dabei zu $90 \mu^3$ angenommen. Wenn die Quanten in dieser Art aufgeführt werden, kommen Beziehungen zum Vorschein, die als mg% nicht ersichtlich sind: z. B. ist der molare Gehalt von Hämoglobin pro Zelle

($90 \mu^3$) $5,7 \times 10^{-16}$ und diejenige von Glukose $3,7 \times 10^{-16}$. Die Zahlen liegen so nahe beieinander, daß man sich vorstellen kann, daß an jedes Hämoglobinmolekül ein Glukosemolekül gebunden ist (Ponder). Dies wird nicht ohne weiteres augenfällig, wenn wir die Hämoglobinkonzentration zu 34 mg% und den Zuckergehalt zu 75 mg% auf das ganze rote Blutkörperchen beziehen. In ähnlicher Weise beträgt der Cholesteringehalt der Zelle $2,3 \times 10^{-16}$, ist also ungefähr der gleiche wie der von Hämoglobin. Dies mag zufällig sein, es kann aber bei diesen Zahlenverhältnissen ernstlich in Erwägung gezogen werden, daß eine Hämoglobin-Lipoidverbindung besteht.

*Ungefähre Zusammensetzung des normalen menschlichen Erythrozyten
(nach Ponder)*

	10^{-12} g p. Zelle	10^{-13} m. eq. p. Zelle	10^{-16} M. mol. p. Zelle
Hämoglobin	29		5,7
Gesamtmineralien	0,6		
Na		15	
K		89	
Cl		45	
Bikarbonat		15	
Wasser	63		—
Gesamtlipoide	0,43		
Phosphatide	0,23		5,0
			(als Lezithin)
Alkohollösliche Phosphatide	0,184		—
Neutralfett und Zerebroside	0,044		—
Cholesterin	0,11		2,0
Freies Cholesterin	0,10		1,9
Nicht-Hämoglobin-Eiweiß	0,78		0,05
			(Mol.-Gew. = 200 000 ?)
Glukose	0,075		3,7

	Mittel g pro l
Wasser	65% (p. Zelle)
Feste Stoffe	35% (p. Zelle)
Zucker	1,14
Reduzierbare Substanzen, exkl. Zucker	0,40
Cholesterin	1,3
Lezithin	4,0
Fett (+ Zerebroside)	1,0
Total PO_4	2,5
Säurelösliche PO_4	1,8
Anorganische PO_4	0,02
Rest-N	0,44
Sauerstoff-N	0,10
Aminosäure-N	0,08
Harnsäure-N	0,02
Unbestimmbare N	0,25
Kreatin	0,02
Kreatinin	0,08
K	4,0
Na	0,45

	Mittel g pro l
Ca	—
Cl	1,8
Bikarbonat	1,0
Anorganische SO ₄	0,001
Organische SO ₄	0,001
Neutrale SO ₄	0,028
Hämoglobin	340
Stromatin	8,6

Verteilung von Wasser und gelösten Substanzen im menschlichen Blutkörperchen und im Serum (nach Peters)

	Millimol pro l	
	Serum	rote Bl. K.
Wasser	935	707
Protein	2	5
Bas. Eiweißsubstanzen	17	44
Harnstoff	7	5
Glukose	4	3
andere gelöste Substanzen	4	3
Bikarbonat	26	19
Chloride	104	52
säurelösl. organ. Phosphate	Spuren	17
bas. organ. Phosphate	Spuren	17
anorganische Phosphate	2	2
bas. anorgan. Phosphate	2	2
Sulfate	1	?
Bas. Sulfate	1	?
Kalzium	3	0
Magnesium	1	2
Kalium	5	81
Natrium	135	18
Gesamtbasen	0,146	0,103
Gesamtsäuren	0,150	1,134

Aminosäure-N in % des Gesamt-N der Stromata (nach Ponder)

Histidin	4,3
Arginin	11,8
Lysin	5,8
Thyrosin	1,7
Zystin	0,8
Methionin	1,4
Tryptophan	1,2
unbestimmbare Stickstoff-Anteile	27,0

Ein Teil dieser unbestimmbaren N-Anteile besteht wahrscheinlich aus Glutathion (Ussing).

5. Architektur der Zellen

1865 postulierte Bidloo als erster, daß der Erythrozyt als *ballonartiger Körper* aufzufassen sei. Eine äußere Hülle würde dabei das strukturelose und flüssige Innere abgrenzen. Der Inhalt bestehe aus Hämoglobin und gelösten Salzen. Eine andere Auffassung geht auf Rollett (1862) zurück. Dieser meinte, daß ein

farbloses Stromagerüst in seinen Maschen das Hämoglobin enthalte. Heute wissen wir, daß die letztere Annahme die wahrscheinlichere ist. Die Mikrostruktur des Erythrozyten, insbesondere diejenige seiner Oberfläche, bestimmt die bekannte, viel geringere elektrische Leitfähigkeit des roten Blutkörperchens verglichen mit derjenigen von Plasma. Die Ultrastruktur der Oberfläche, die wir doch wahrscheinlich als Membran auffassen müssen, wirkt als Barriere der Diffusion entgegen und verhält sich weitgehend wie eine *semipermeable Membran*. Immerhin hat die Zelle als Ganzes in ihrem Innern noch einen meßbaren Stoffwechsel, der durch verschiedene Enzymsysteme dirigiert wird. Die Bausteine sind in der Membran und im Innern der Erythrozyten so angeordnet, daß sie dem Erythrozyt seine charakteristische Form geben.

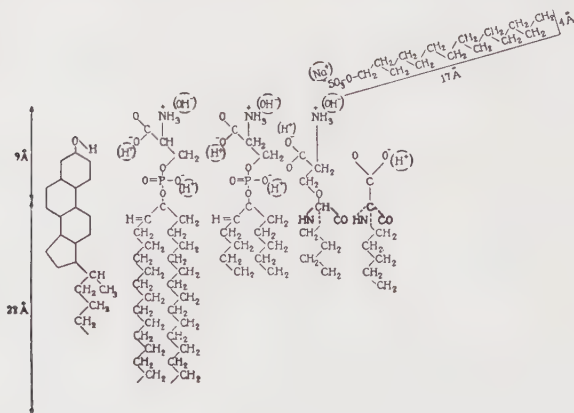
Die ungefähre Struktur kann durch Berechnungen aus den aus dem Stroma gewonnenen Mengen von Proteinen, insbesondere von Phosphatiden bestimmt werden. Dabei ergab sich, daß die Dicke der Erythrozytenmembran ohne den Wassergehalt ungefähr 150 bis 250 Å beträgt. Im Ultramikroskop hat Zwickau 200—300 Å gemessen. Das notwendige Wasser eingerechnet, würde man in vivo auf eine Dicke von 300—400 Å kommen.

Aus quantitativen chemischen Daten kann ersehen werden, daß weder das Eiweiß, noch die Lipide, noch das Cholesterin für sich allein zur Bildung der Oberfläche genügen. Dies deckt sich mit den Resultaten der Physiologie, die ebenfalls annimmt, daß die Oberfläche der Erythrozyten aus verschiedenen Substanzen aufgebaut sein muß. Schmitt, Bear und Ponder haben feststellen können, daß die Eiweißanteile in der Erythrozytenoberfläche tangential angeordnet sind, den Hohlraum also gewissermaßen umspannen, während die dazwischenliegenden Lipide mit ihren Achsen radiär verlaufen. Es handelt sich dabei um die palisadenartige Anordnung von Kephalin, Lezithin und Sphingomyelin, deren Moleküle mit ihren Fettsäureendigungen, an denen Serin oder Cholin angehängt ist, in das umgebende Milieu hinausragen. Ihre ionisierten, endständigen Gruppen bestimmen die Oberfläche vom elektrophoretischen Standpunkt aus (Ponder). Diese Oberfläche ist wahrscheinlich stark sauer. Im isotonischen Milieu konnte man feststellen, daß der isoelektrische Punkt der menschlichen Blutkörperchen bei 1,7 liegt, derjenige der extrahierten Lipide bei 2,6 und derjenige der Proteine bei 4,7. Der niedrige pH wird wahrscheinlich durch die endständigen Phosphorsäuregruppen von Kephalin bestimmt. Die untenstehenden Schemata geben eine Vorstellung vom ungefähren Bau der Erythrozytenoberfläche.

The diagram illustrates a polymer structure with three main components: A-S.S. (top), P (middle), and L (bottom). The A-S.S. units are represented by circles with a diameter of $20 \text{ \AA}$. The P units are also circles, with a diameter of $20 \text{ \AA}$ and a height of $130 \text{ \AA}$. The L units are circles with a diameter of $40 \text{ \AA}$ and a height of $3 \text{ \AA}$. The diagram shows the relative positions and dimensions of these units, with a dashed line indicating a specific structural feature.

A-S.S. = antisphärische Substanz.
L = palisadenförmig angeordnete Lipide.
P = Protein-Gerüst (quer getroffen).
Weitere Erklärung siehe im Text.

Schema 2. Zeigt ein Detail von Schema 1 und umfaßt die dort punktierten Linien. Links sieht man 2 radiär angeordnete Kepha-



Die zentralen Gerüste der Proteinmoleküle rechts sind fettgedruckt, um anzuzeigen, daß sie nicht in der Papierebene, sondern senkrecht dazu verlaufen. Ein Molekül Natriumtetradezyl-Sulfat ist im Begriff, sich mit einem Eiweißmolekül zu verbinden.

linmoleküle mit ihren Karbonsäureketten parallel liegend und mit ihren 1 Serin tragenden Phosphorsäureendigungen in das umgebende Milieu herausragen. Diese Endigungen sind ionisiert und sauer. Zu äußerst links sieht man ein Cholesterinmolekül mit seiner OH-Gruppe nach auswärts gerichtet. Auf der rechten Seite sind 2 Eiweißmoleküle im Querschnitt getroffen, wobei verschiedene Aminosäuregruppen sowohl nach auswärts wie nach einwärts an das CH angehängt sind. Als Beispiel wird ein Lysin, nämlich Natriumtetradecylsulfat, an ein Protein herangeführt. Das negativ geladene SO_3^- bindet sich an das NH_3^+ des Eiweißes und verändert die physiko-chemischen Eigenschaften in einer Weise, wie sie später noch besprochen wird. Die Ansicht, welche Bürke 1922 noch äußerte, daß das Hämoglobin in einer besonders engen Beziehung zur Oberfläche stehe, ist heute verlassen. Auf Grund neuer elektronenoptischer Untersuchungen unterteilt Jung die Erythrozyten in drei Schichten. Die äußere Membran nennt er *Epilemma*. Darunter liegt eine eher dünne Plasmaschicht (*Plasmolemma*), welche vor allem Fermentsysteme enthält und den Farbstoff- und Ionenstoffwechsel steuert. Nach Ansicht von Jung ist im Zentrum des Blutkörperchens das Hb derart dicht gelagert, daß kein Raum für ein Stützgerüst mehr vorhanden ist.

Das Hämoglobin befindet sich im Innern der Erythrozyten und nimmt ungefähr 25% des gesamten Volumens des Erythrozyten ein. 70% werden vom Wasser ausgefüllt und 5% verbleiben für alle andern Substanzen.

Über die Dichte des Stromatingerüstes im Innern des Erythrozyten ist man, wie aus den obigen Ausführungen hervorgeht, nicht einig. Berechnungen haben ergeben, daß nach Aufteilung des Proteins auf die Hülle nur ein sehr kleiner Teil für ein Stromatingerüst übrigbleibt. Andererseits ist bekannt, daß das Stromatingerüst die Eigenschaft hat, Gele schon in einer Konzentration von weniger als 0,5% zu bilden, wodurch die Möglichkeit zur Bildung eines ausgedehnten, aber zarten Netzwerkes ohne weiteres gegeben ist.

6. Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung der Erythrozyten bei Krankheit

Unsere Kenntnisse darüber sind zurzeit noch recht beschränkt. Dies ist um so bedauerlicher, als kein Zweifel darüber bestehen kann, daß hämolytische Reaktionen gelegentlich mit Störungen des Erythrozytenaufbaues zusammenhängen. Denken wir nur an die immer noch nicht aufgeklärte Frage der Art der Erythrozytenfehlbildung beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus. Im

Jahre 1937 haben es Erickson und Mitarbeiter übernommen, die Erythrozyten bei Krankheiten chemisch zu untersuchen. Leider ist Erickson 1941 gestorben, und die Untersuchungen sind seither nicht mehr weitergeführt worden. Abgesehen von Veränderungen im *Hämoglobingehalt*, beziehen sich krankhafte Störungen in den Erythrozyten vorwiegend auf einen erhöhten *Kationengehalt*, auf Veränderungen in der Verteilung der *Lipoide* und in einem Anstieg der *Nichthämoglobin-Eiweißfraktion*. Soviel wir bis heute wissen, gehen die Störungen bei hämolytischen und hypochromen Anämien in der gleichen Richtung, während bei der Perniciosa ganz andere Fehlleistungen vorzuliegen scheinen. Eine Erhöhung des *Kationengehaltes*, die durch einen Anstieg von Natrium und Kalium bedingt ist, ist die Regel bei Anämien. Der Anstieg von Natrium ist zwar nur geringgradig und beträgt etwa 30% des Ausgangswertes, ausgenommen bei der Erythroblastenanämie und bei Perniciosa, bei welchen Krankheiten Verdoppelung der Ausgangswerte gefunden werden können. Der Anstieg von Kalium ist gewöhnlich beträchtlicher und geht bis zu 45% des ursprünglichen Wertes, ausgenommen bei der Sichelzellanämie, wo eine leichte Verminderung besteht. Der *Anionengehalt* ist bei Anämien meistens leicht vermindert.

Wenn man die *Lipoide* in Milligrammprozent vom Erythrozytensediment ausdrückt, so ist der *Gesamtlipoidgehalt* inklusive Neutralfett bei Sichelzellanämie, Erythroblastenanämie und hypochromer Anämie erhöht. Dies kommt durch die Steigerung von freiem Cholesterin und Phosphatiden zustande, ausgenommen im Falle der Erythroblastenanämie, wo das Neutralfett abnormal hoch ist. Bei perniziöser Anämie in dekompensiertem Stadium sind die Gesamtlipoide nicht besonders verändert, aber die Cholesterinester sind vermehrt, während das freie Cholesterin und die Phosphatide vermindert sind. Das *freie Cholesterin* ist erhöht bei hypochromer Anämie. *Cholesterinestervermehrung* wird gefunden bei hypochromer Anämie, Sichelzellanämie, konstitutionellem hämolytischem Ikterus, sowie bei perniziöser Anämie. Die *Phosphatide* sind erhöht bei hypochromer Anämie und bei der Erythroblastose des Neugeborenen. Bei Perniciosa sind die Phosphatide um ungefähr 35% erniedrigt.

Abgesehen vom Gesamtgehalt von Lipoiden ist die relative Verteilung der Fraktionen bei Anämien von Bedeutung. Meistens findet man eine Verminderung der alkohollöslichen Phosphatide und eine Vermehrung von Cholesterinestern. Die Lipoidbestandteile der Erythrozytenmembran sind deshalb von Interesse, weil man immer wieder die Frage diskutierte, ob hämolytische Agen-

zien in der Lage sind, die Lipide aufzulösen und damit den Hb-Austritt aus der Zelle einzuleiten. Bei fehlerhafter Zusammensetzung der Lipoidmembran würden solche Vorgänge begünstigt. Die Verhältnisse scheinen aber auch hier komplizierter zu sein als man früher gedacht hat (P a r p a r t und D z i e m i a n).

Über die bisherigen Untersuchungen von Lipoidstörungen bei Anämien gibt untenstehende Tabelle (E r i c k s o n) Auskunft.

Verteilung der Lipoid-Fractionen im menschlichen roten Blutkörperchen bei den verschiedenen Arten von Anämien.

Lipoide	Total Lipoide mg $\times 10^{-12}$ p. Zelle	Phos- phatide mg $\times 10^{-12}$ p. Zelle	Alkohol- lösl. Li- poide in 0% d. Tot.	Chole- sterin mg $\times 10^{-12}$ p. Zelle	Chole- sterin mg $\times 10^{-12}$ p. Zelle	Neutral- fette und Cere- broside mg $\times 10^{-12}$ p. Zelle
Normal	399	233	80	120	19	44
Sichelzellanämie	493	258	77	167	30	40
Erythroblasten- anämie	795	326	86	181	11	285
Hämolytischer Ikterus	359	185	63	112	29	42
Hypochrome Anämie	368	207	76	119	19	29
Perniziöse Anämie	414	217	70	191	95	20
Polycythaemia vera	631	407	—	140	14	75

Bezüglich Veränderungen des *Nichthämoglobin-Eiweißes* haben W i l l i a m s, E r i c k s o n und M a c y 1941 bei experimentellen Anämien gefunden, daß der Eiweißlipoid-Quotient von normalerweise 3,4 auf 5,9 ansteigt. Ob es sich dabei um Globin handelt, an das wegen Mangel kein Häm gebunden werden kann, oder ob es andere Eiweißbestandteile sind, die ansteigen, ist noch nicht abgeklärt.

7. Das Verhalten der Erythrozyten im physiologischen Milieu

Die Erythrozyten verhalten sich auch nach heutigen Anschauungen im Prinzip so, wie wenn sie von einer semipermeablen Membran umgeben wären (H ö b e r). Kataphoretische Untersuchungen haben ergeben, daß die Erythrozytenoberfläche gesamthaft negativ geladen ist, was durch die phosphorsäuretragenden negativen Lipide bedingt ist. Damit aber die Anionenpermeabilität erklärlich ist, muß angenommen werden, daß die Proteinbestandteile der Membran positiv geladen sind. Der isoelektrische Punkt der Membranproteine liegt auch tatsächlich bei 8,1. Die ionendurchlässigen Bezirke haben trotz der insgesamt negativen Membranladung darum eine positive Ladung.

Die geschilderten Verhältnisse können die Permeabilitätsverhältnisse bis zu einem gewissen Grad erklären. Die Membran ist undurchlässig für Hämoglobin, Plasmaproteine und für die Kationen Ca, K, Mg und H, erlaubt aber den Durchtritt von Wasser und der Anionen Cl, HCO_3 , OH und PO_4 . Entgegen der älteren Auffassung muß ein Na-Austausch relativ leicht möglich sein; auch für K-Ionen ist die Undurchlässigkeit nicht eine absolute. Versuche mit markiertem radioaktivem K zeigten, daß innerhalb 10 Stunden 12,4 bis 14,5% Erythrozyten-K im physiologischen Milieu bei 37° C gegen Plasma-K ausgetauscht werden (Dean, Noonan, Haegge und Fenn).

Bei einer pH von 8—8,3 sind die Proteine der Membran negativ geladen und der Durchtritt von Kationen kann nun leicht erfolgen. Einer anderen Gruppe von Substanzen gestattet nach der herkömmlichen Theorie von Overton, Fühner, Neubauer, Ransom und Keilin ihre *Lipoidlöslichkeit*, mit den Lipiden der Oberfläche in Verbindung zu treten und ins Innere einzudringen.

Hirschfeld glaubt, daß eine 3. Gruppe durch Poren, die siebartig zwischen den Eiweiß- und Lipoidmolekülen liegen, ins Innere eindringen.

Für Neutralsalze sind die Erythrozyten nur permeabel, wenn diese längere Zeit in reinen Lösungen einwirken können. Von Organsubstanzen ist der Traubenzucker die wichtigste, die ohne weiteres permeieren kann (Höber).

Der Blutfarbstoffwechsel

Der Hämoglobinaufbau

Für jede Form von Hämolyse ist der Ausgangspunkt das *Hämoglobin* oder eine seiner Vorstufen. Deshalb ist es nötig, sich über die heutigen Kenntnisse des Hämoglobinaufbaues zu orientieren. Der Blutfarbstoff wird im Knochenmark und dort wahrscheinlich im Innern der reifenden Erythroblasten gebildet. Er ist ein Chromoprotein, bestehend aus einem Eiweißkörper, dem *Globin* und der Farbstoffgruppe (prosthetische Gruppe). Letztere, welche nach Fischer *Häm* genannt wird, macht 4% und das Globin ungefähr 96% des Moleküls aus.

Wenn man annimmt, daß das Hämoglobin ein Eisenatom mit einem Molekulargewicht von 56 enthält, so kann aus der Tatsache, daß der Prozentsatz des Metalls im Hämoglobin entsprechend analytischen Messungen 0,336 beträgt, ein minimales *Hämoglobinemolekulargewicht* von 16 700 errechnet werden. Durch Messung des osmotischen Druckes schloß Hüfner in der Tat auf ein Gewicht von 16 800. Adair fand aber mit gleicher Methodik ein Molekulargewicht, das viermal höher war, nämlich 68 000. Ein Molekül müßte dabei 4 Eisenatome enthalten. Svedberg kam mit Hilfe seiner Methode der Ultrazentrifugierung ebenfalls auf ein Gewicht von 68 000, welche Zahl heute als gesichert angesehen werden darf.

Das menschliche Blut enthält 14—16 g *Hämoglobin pro 100 ccm*. Das Gesamthämoglobineisen im menschlichen Körper variiert um 4 g. Bei einem Körpergewicht von 70 kg beträgt das Gesamthämoglobin zirka 1 kg.

Es ist anzunehmen, daß das Hämoglobin im Innern des Erythrozyten sich nicht in einfacher Lösung befindet, indem man ausgerechnet hat, daß es in diesem Zustand kristallisieren müßte. Wahrscheinlich ist es in irgendeiner Form an das Stroma, das seinerseits als Lipoprotein aufzufassen ist, gebunden.

Globin: Der Eiweißanteil des Hämoglobins ist ein *Albumin*, das Globin genannt wird. Bei beiden fehlt völlig das Glykokoll. Im übrigen sind in ihm dieselben Aminosäuren wie im Serum-Albumin enthalten, wenn auch in etwas anderer Zusammensetzung. So enthält das Globin besonders viel Histidin. Der isoelektrische Punkt von Globin liegt zwischen pH 7 und 7,5, also bedeutend höher als derjenige des Serumalbumins. Die Globine aus Hämoglobin verschiedener Tierarten sind aber nicht identisch. Es konnte sogar festgestellt werden, daß beim Menschen *Unterschiede in der Konstitution von Globin* (sie beziehen sich vor allem auf den Schwefelgehalt) bestehen, und zwar abhängig von der vorliegenden Krankheit (Lang), dem Alter der Erythrozyten (Schenk), der Blutgruppe (Balassa).

Wenn das Globin des Hämoglobins denaturiert wird, entsteht das *Paraglobin* (Roche) und das Hämoglobin verliert dadurch die Fähigkeit, Sauerstoff reversibel zu binden.

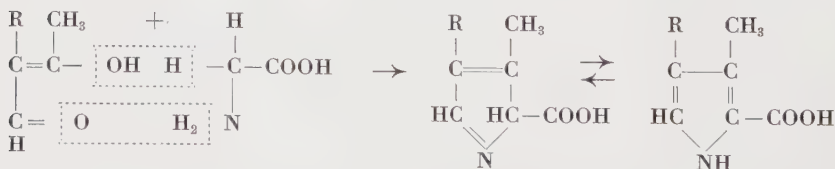
Das Globin, das zum Hämoglobinaufbau nötig ist, entsteht aus dem Eiweiß des Fleisches, wie es mit der Nahrung zugeführt wird. Whipple hat sich mit dieser Frage besonders befaßt und konnte durch Eiweißmangel-Diäten Anämien erzeugen, die er als *Globinmangel-Anämien* bezeichnete; insbesondere Prolin und Thionin scheinen für die Globin-Synthese wichtig zu sein, während

Histidin im Gegensatz zu früheren Anschauungen nicht besonders daran beteiligt ist.

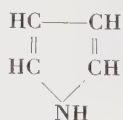
Häm: Die Grundsubstanz, die zum Aufbau des Farbstoffanteiles verwendet wird, ist der Pyrrol-Ring.

Die Bildung des Porphinringes aus vier Pyrrolkernen ist eine synthetische Leistung des Organismus. Wie dies geschieht, war bis vor kurzem vollständig unbekannt. Wegen des in ihnen vorgebildeten Pyrrolringes hat man geglaubt, daß als Ausgangssubstanzen besonders die Pyrrolidonkarbonsäure (Prolin), das Oxyprolin und das Tryptophan in Frage kämen. Bloch, Shemin und Rittenberg wiesen 1945 an Ratten, die mit Deuteriumazetat gefüttert wurden, nach, daß eines der C-Atome der Seitenkette des Häms aus Essigsäure entstehen müsse. Sie zeigten ferner, daß die Pyrrolringe der eisenfreien Vorstufe des Häms (des Protoporphyrins) aus Glykokoll und Azetessigsäure aufgebaut sein müssen. Sie untersuchten auch, welcher der Stoffe von Glykokoll, Glutaminsäure, Prolin, Leucin und Ammoniak besonders zum Aufbau von Hämoglobin verwendet wurde. Dabei ergab sich, daß es eindeutig das Glykokoll ist, das biologisch verwertet wird. Shemin und Rittenberg haben auf Grund dieser Untersuchungen die Synthese von Protoporphyrin in der Weise gesehen, daß Glykokoll mit einem Azetaldehyd verbunden wird, wobei zunächst ein Pyrrol entsteht, welches dann weiter zum Protoporphyrin ausgebaut wird.

Durch Zusammenbau von 4 Pyrrolkernen entsteht das *Porphin*, welches als Grundkörper aller Pyrrolfarbstoffe aufzufassen ist. Diese 4 Pyrrolringe sind durch 4 Methinbrücken ($-\text{CH}=\text{}$) unter Ringschluß miteinander vereinigt.

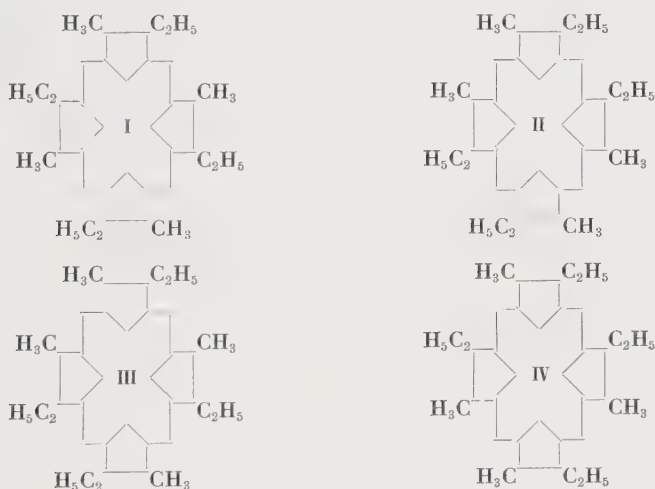
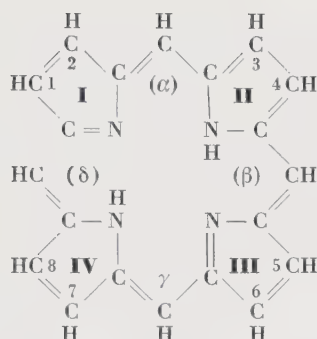


Acetaldehyd + Glykokoll $\rightarrow$ Pyrrol



Pyrrol

Durch Substitution der jeweils charakteristischen Gruppe erhält man aus dem Porphin die Klasse der Porphyrine, welche be-



4 Isomere von Ätioporphyrin. Bei Menschen kommt vorwiegend Typ III, in kleineren Mengen auch Typ I vor (nach Heilmeyer).

reits Farbstoffcharakter haben. Die Grundsatzsubstanz ist das Ätioporphyrin (siehe oben). Je nach der Reihenfolge sind dabei 4 Isomere möglich, wobei in vivo fast nur der Typ III verwendet wird. Bei dem Körper, der dem Häm des Hb. am nächsten steht und dazu nur noch des Einbaues eines Fe-Atoms bedarf, handelt es sich um das 1, 3, 5-Tetramethyl-2, 4-divinyl-6, 7-dipropionsäureporphyrin (*Protoporphyrin*).

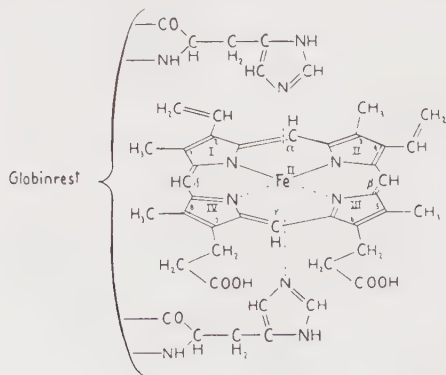
Durch Einbau des *zweiwertigen Eisens* in das Protoporphyrin entsteht das *Häm* und durch Verankerung des Eiweißanteils des Globins an letzterem das eigentliche Hämoglobin. Wie das Glo-

bin an das Häm gebunden ist, ist noch nicht eindeutig geklärt. Auf untenstehender Abb. nach Stoll ist es über Stickstoffatome eines Histidinrestes mit zwei Nebenvalenzen an das Fe gelagert. Watson glaubt dagegen, daß das Globin an zwei Karbonsäuregruppen des Porphyrinringes gebunden ist, während H a u r o w i t z 1948 neuestens die Ansicht vertritt, daß eine Komponente am Fe und eine am Porphyrin anhaftet.

Neben dem Porphyrin vom Typ III kommt in der Natur auch Porphyrin vom Typ I vor, während Typ II und IV noch nicht beobachtet worden ist. Auch beim Menschen findet man gelegentlich ein Porphyrin vom Typ I, das bei gewissen Krankheiten überwiegen kann. Im Urin, im Stuhl und in der Galle von Gesunden finden sich Koproporphyrine vom Typ I und III von etwa gleicher Menge (G r o t e p a s s). Die Menge des ausgeschiedenen *Koproporphyrins I* ist ein guter Index der *erythropoetischen Aktivität*. Demgegenüber wird *Koproporphyrin III* nur dann vermehrt ausgeschieden, wenn eine *Vergiftung* z. B. mit Blei, Arsen oder Sulfonamiden vorliegt, d. h. wenn der normale Hämoglobinaufbau gestört ist.

Die *Funktion des Hämoglobins* im Körper erstreckt sich auf drei Hauptaufgaben, nämlich:

1. Den Transport des Sauerstoffes von der Lunge zu den Geweben.
2. Die Mitwirkung bei dem Transport der Kohlensäure im Blut.
3. Die Regulation der Blutreaktion.

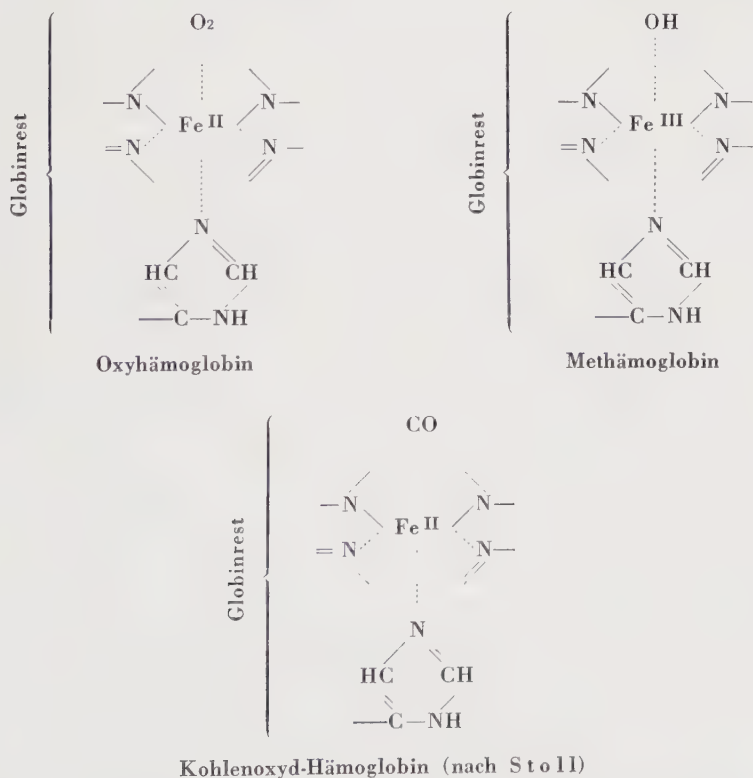


Hämoglobin

(nach Stoll.)

Die *Bindung des Sauerstoffs* ist eine reversible Reaktion. Bei dem dabei entstehenden *Oxyhämoglobin* ist das Eisen wie vorher

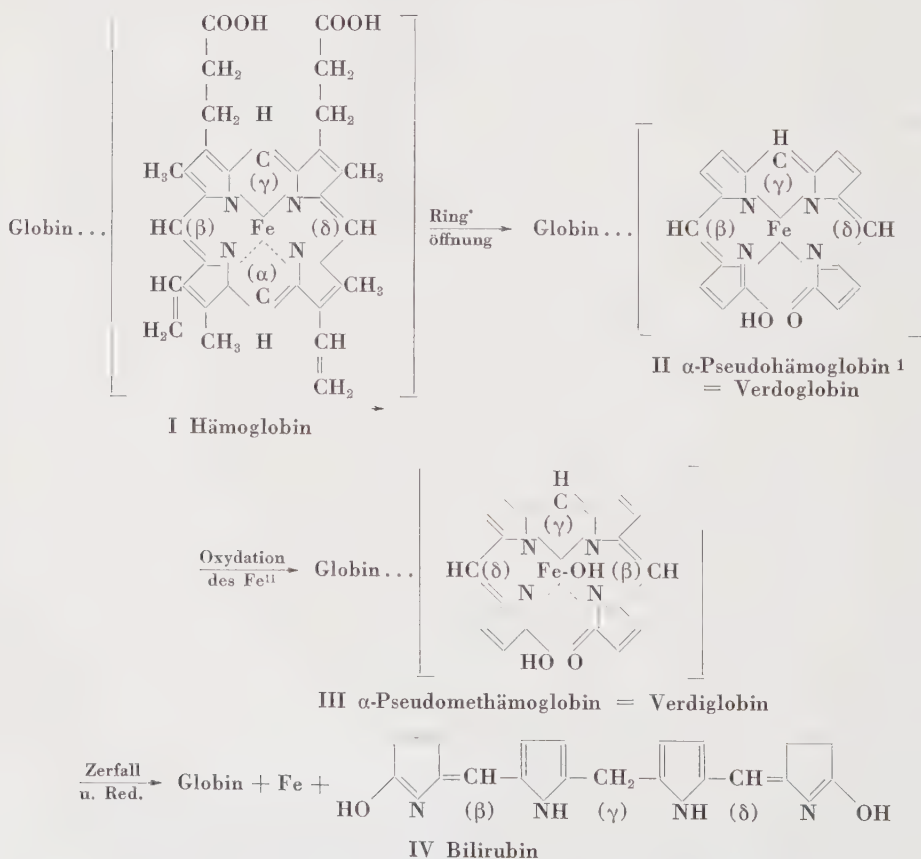
2wertig. Der Sauerstofftransport geht also ohne Änderung des Oxydationszustandes des Hämoglobins vor sich. Bohr hat schon 1891 darauf hingewiesen, daß die theoretisch errechnete Sauerstoffkapazität des Hb ($1 \text{ g Fe} = 401 \text{ ccm O}_2$ oder $1 \text{ g Hb} = 1,34 \text{ ccm O}_2$) tatsächlich nicht erreicht wird und zwischen 350 und 401 ccm O_2 pro Gramm Fe schwankt. Die Ursache ist in einer sehr geringgradigen, aber stets vorhandenen reversiblen Methämoglobinbildung im Erythrozyt zu suchen. Wird nämlich das 2wertige Eisen zum 3wertigen Eisen *oxydiert*, so entsteht das *Methämoglobin*. Jetzt ist aber der Sauerstoff fest gebunden und kann nicht mehr abgegeben werden. Auch beim Übergang von Hämoglobin in *Kohlenoxydhämoglobin* bleibt das Eisen 2wertig, das CO wird je-



doch schwer lösbar an dieses gebunden. Sowohl beim Oxyhämoglobin wie beim Kohlenoxydhämoglobin als auch beim Methämoglobin erfolgt die Anlagerung an das Eisen unter Aufhebung *einer* Bindung des Metalls mit Imidazolstickstoff (Stoll).

Der normale Hämoglobinabbau

Die Untersuchungen von H. Fischer, Warburg, Lemberg, Barkan und Engel haben ergeben, daß der Abbau von Hämoglobin zu Bilirubin über einen absolut andern Weg geht als man früher glaubte. Die alte Auffassung ging dahin, anzunehmen, daß der Hämoglobinabbau analog dem Aufbau über das Protoporphyrin durch Herauslösen des 2wertigen Eisens aus dem Häm erfolge. Barkan und Lemberg haben nun gezeigt, daß der erste Schritt zur Bildung von Bilirubin mit der *Öffnung des Porphyrinringes* an der Alpha-Methen-Brücke zwischen den Pyrrolkernen I und II erfolgt; worauf diese zurückgeführt werden muß, ist noch nicht ganz geklärt, jedoch vermutet Engel, daß es der Mangel an *Katalase* im alternden Erythrozyten ist, welcher erlaubt,



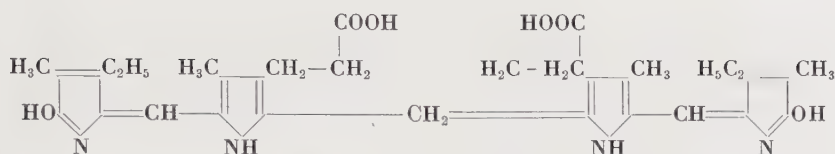
Abbau des Hämoglobins bis zum Bilirubin (nach Heilmeyer)

daß *Wasserstoffsuperoxyd* die Ringöffnung vollzieht. Es entsteht dann zunächst ein Körper, der von *Fischer* als *Verdohämoglobin* bezeichnet wurde, und zur Gruppe der «grünen *Chromoproteide*» gehört. Das Verdohämoglobin enthält noch lose gebunden das 2wertige Eisen und außerdem das natürliche Globin (*Barkan*). Die prosthetische Gruppe von Verdohämoglobin ist chemisch nichts anderes als Biliverdin, das bekanntlich bei schweren Ikterusfällen durch weitere Oxydation von Bilirubin gebildet wird. Biliverdin enthält aber Eisen und Globin nicht mehr. Die chemische Identität von Verdohämoglobin und Biliverdin ist also fast eine zufällige. Die beiden Körper haben in der Physiologie der Leber nichts miteinander zu tun. Von anderer Seite (*Lemberg*) wird zwar behauptet, daß das Globin im Verdohämoglobin bereits bis zu einem gewissen Grade denaturiert ist, also nicht mehr dem ursprünglichen Globin des Hämoglobins entspricht. Dieser Stoff wäre dann nach *Kiese* ein *Verdochromogen*, nach *Heubner* und *Havemann* ein *Verdohämochromogen* und nach *Lemberg* ein *Cholehaemochromogen*. Möglich ist jedoch, daß in natura auch Gemische vorkommen, wobei neben Verdohämoglobin auch Verdochromogen entstehen kann. *Barkan* glaubt, daß zudem noch eine 3wertige Eisen-Globinverbindung vorkommt, die als *Pseudomethämoglobin-Fraktion E* nach *Barkan*, als *Verdiglobin* nach *Kiese* oder als *Verdomethämoglobin* nach *Fischer* zu bezeichnen wäre. Alle Forscher haben die verschiedenen Verdoglobine anders benannt, und es ist nicht verwunderlich, wenn in der Nomenklatur eine gewisse Verwirrung entstanden ist. Zur raschen Orientierung möge Tab. S. 40 dienen, wobei aber betont sei, daß die Identität der Farbstoffklassen noch zur Diskussion steht.

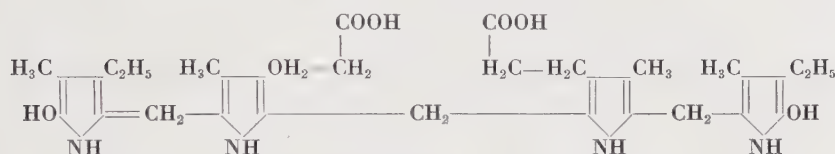
Barkan hat experimentell gezeigt, daß das Eisen im Verdohämoglobin mit Salzsäure sehr leicht abspaltbar ist, während es im Original-Hb. fester gebunden ist. Das im Blute gefundene «leicht abspaltbare Eisen» bezieht er deshalb auf das Verdohämoglobin. *Brugsch* ist allerdings der Meinung, daß ein Teil dieses Eisens von Protoporphyrin her stammt, das neben Verdohämoglobin als Abbauprodukt im Blute vorkommt. Sicher ist, daß Protoporphyrin, wenn überhaupt, nur in äußerst geringen Mengen im Blute vorhanden ist und quantitativ neben dem Verdohämoglobin nur eine sehr untergeordnete Rolle spielt. Wir werden auf diese Frage später noch einmal zu sprechen kommen. *Barkan* ist der Meinung, daß im zirkulierenden Blut etwa 5% des Hämoglobins in Form von Verdohämoglobin vorhanden sei. *Van Havemann* hat mit chemischen Bestimmungen den Verdohämoglobingehalt ebenfalls auf ungefähr 8% des Gesamthämoglobins geschätzt.

Autor	Fe 2 mit natür- lichem Globin	Fe 3 mit natür- lichem Globin	Fe 2 mit denatu- riertem Globin	Fe 3 mit denatu- riertem Globin
F i s c h e r	Verdohämo- globin	Verdomet- hämoglobin	Verdohämo- chromogen	Verdopara- hämatin
K i e s e	Verdoglobin	Verdiglobin	Verdo- chromogen	Verdo- chromogen
H a v e m a n n	Verdohämo- globin		Verdohämo- chromogen	
H e u b n e r			Verdohämo- chromogen	
B a r k a n	Pseudohämo- globin Fraktion E	Pseudomet- hämoglobin Fraktion E'		
L e m b e r g	Choleglobin		Cholehämo- chromogen Verdohämo- chromogen	Chole- hämatin Verdo- hämatin

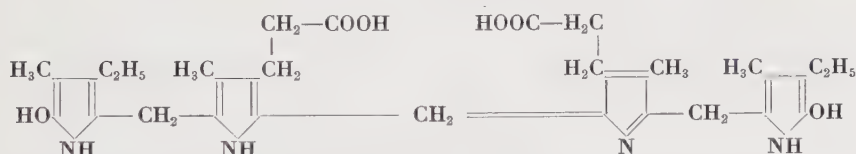
Durch Wegfall des Eisens, welches als Serumeisen Heilmeyers im Blut gefunden werden kann, entsteht aus dem Verdohämoglobin das *Bilirubinglobin* (mit indirekter Reaktion nach Hymans van den Bergh). Wird auch das Globin abgespalten, so bleibt das *einfache, direkt reagierende Bilirubin* zurück. Dieser Körper ist nach der bisher geläufigen Auffassung nur noch lose an das Serumalbumin gebunden (Watson). Möglicherweise besteht aber zwischen direkt und indirekt reagierendem Bilirubin überhaupt kein chemischer Unterschied, sondern es wird die verschiedene Reaktion lediglich durch eine gleichzeitige Anwesenheit von Gallensäuren bestimmt (Baumgaertel). Bei der Reduktion des Bilirubins durch Darmbakterien entsteht *Mesobilirubin*, wobei durch Aufnahme von 4-H-Atomen die Vinyl- in Äthylgruppen umgewandelt werden. Bei noch weiterer Reduktion wird unter Aufnahme von 4-H-Atomen *Mesobilirubinogen* gebildet. Dieses ist mit dem *Urobilinogen IXa* identisch. Da es dem Mesoporphyrin IX entspricht und das Porphyrin an der Alphamethen- gruppe aufgespalten wurde, wird der Körper als Urobilinogen IXa näher bezeichnet. Durch Zutritt von Luft wird Urobilinogen in Urobilin verwandelt, welches früher mit Mesobilirubin identifiziert wurde. Es enthält jedoch 2 H-Atome mehr als letzteres.



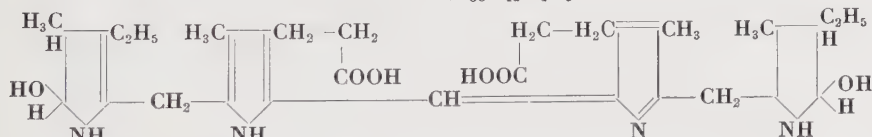
Mesobilirubin ($C_{33}H_{40}N_4O_6$)



Mesobilirubinogen ($C_{33}H_{44}N_4O_6$)



Urobilin IXa ($C_{33}H_{42}N_4O_6$)



Sterkobilin ($C_{33}H_{46}N_4O_6$)

Neben Urobilinogen IXa entsteht aus Bilirubin aber noch das *Sterkobilinogen*. Beide Körper sind durch das Ehrlichsche Aldehyd mit Rotfärbung nachweisbar und werden klinisch als sogenanntes Urobilinogen erfaßt. Die Umwandlung von Mesobilirubinogen zu Sterkobilinogen beruht wahrscheinlich auf einer speziellen Bakterienflora des Darmes (Siedel u. Baumgaertel). Aus dem Sterkobilinogen entsteht schließlich das *Sterkobilin*, welches mit dem Urobilin IXa zusammen die klinisch zu erfassende Urobilin-Fraktion bildet und damit auch dem Nachweis mit dem Schlesinger Reagens zugänglich wird.

Wie erwähnt, wird eine geringe Menge von Hämoglobin auch über den Weg des Protoporphyrins physiologisch abgebaut (Brugsch). Die Gesamtmenge an Porphyrin in Harn und Stuhl beim Gesunden beträgt jedoch höchstens bis zu $\frac{1}{2}$ mg, bei sehr porphyrinreicher Kost 1 mg. Das Gesamtsterkobilin des Stuhles liegt aber etwa bei 150 mg. Es scheint somit, daß der Organismus das Auftreten größerer Mengen freier Porphyrine vermeidet. Die biologische Begründung hiefür liegt vielleicht in der Fähigkeit der

Porphyrine, eine Photosensibilisierung herbeizuführen, welche unangenehme Wirkungen auf den Organismus ausüben können. Alle Porphyrine, die durch Abbau entstehen, gehören der Porphyringruppe 3 an. Porphyrin, das als Nebenprodukt beim Hämoglobinaufbau gebildet wird, kann der Gruppe 3 oder der Gruppe 1 angehören.

Früher glaubte man, daß *Sterkobilin* chemisch identisch mit Urobilin sei. Heute wissen wir jedoch, daß es noch 4 H-Atome mehr enthält als Urobilin (Fischer und Halbach). Durch die neuesten Untersuchungen von Stich und Watson scheint es sich zu ergeben, daß die bisher angenommene *physiologische* Urobilinurie tatsächlich fast ausschließlich eine Sterkobilinurie ist. Bekanntlich werden beide Körper gemeinsam mit der Schlesinger'schen Fluoreszenz-Reaktion festgestellt. Es darf heute als erwiesen gelten, daß im Harn und Stuhl von Gesunden praktisch nur Sterkobilin zur Ausscheidung gelangt. Durch die Untersuchungen von Baumgaertel wissen wir, daß Sterkobilinogen nur enteral bei der bakteriellen fermentativen Reduktion des Gallenfarbstoffes entsteht, während Urobilin nur unter pathologischen Bedingungen und immer zellulär fermentativ aus Mesobilirubin gebildet wird. Die physiologische Sterkobilinurie beruht daher auf Rückresorption des im Darmkanal gebildeten Sterkobilirubingens mit nachfolgender Elimination durch die Niere.

Tritt Urobilin IXa abnormalerweise im Urin auf, so deutet dies nach Stich auf eine Bildung des Körpers in der Leber mit direktem Übergang in die Blutbahn und den Urin hin. Das geringgradige Vorkommen im Darm erklärt sich durch eine Durchwanderung von Blut durch die Darmkapillaren in die Darmschleimhaut.

Die beim *konstitutionellen hämolytischen Ikterus* und bei der *Perniciosa* so häufig beobachtete vermehrte Urobilinausscheidung in Stuhl und Urin ist eine reine Sterkobilinausscheidung und bedeutet eine vermehrte Sekretion normaler Galle. Zu *Urobilinurie IXa* kommt es vor allem bei primären Parenchymschädigungen der Leber sowie bei vollständigem Verschuß der Gallenwege.

Die Unterscheidung von *Sterkobilin* und *Urobilin IXa* ist quantitativ mit der Pentdyopent-Reaktion nach Bingold möglich, indem die beiden Pentdyopentverbindungen verschiedene *Absorptionsspektren* haben. Das Prinzip der Reaktion beruht darauf, daß Urobilin IXa eine positive, Sterkobilin eine negative Reaktion mit Wasserstoffsuperoxyd gibt. Absorptionslinien entstehen bei 525 $m\mu$ für Häminpentdyopent, bei 529 $m\mu$ für Bilirubinpentdyopent und bei 522 $m\mu$ für Urobilinpentdyopent (Stich). Für klinische

Zwecke genügt aber auch die *Mesobiliviolin-Reaktion* nach Fischer und Niemann. Diese fanden 1924, daß das Urobilinogen IXa bei Behandlung mit Eisenchlorid in konzentrierter Salzsäure in ein violettes Oxydationsprodukt übergeht, welches von den Autoren als Mesobiliviolin bezeichnet wurde. Siedel wies 1937 nach, daß neben dem violetten Mesobiliviolin noch das rote Mesobilirhodin entsteht, welches sich vom vorhergehenden lediglich durch die Dehydrierung am Ring IV statt am Ring I unterscheidet. Sterkobilin gibt bei gleicher Behandlung nur ein braunes Komplexsalz. Die Untersuchungsvorschrift nach Baumgaertel lautet wie folgt:

1. Zu 10 ccm Harn, Galle, Duodenalsaft oder Fäzesextrakt, die zuvor eine positive Ehrliche und Schlesingersche Reaktion gaben, gibt man im Reagensglas einige Tropfen Eisessig sowie 3 ccm Chloroform und schüttelt den Inhalt mit aufgesetztem Daumen mehrfach hin und her, wodurch die Bilirubinderivate extrahiert werden. Das Chloroform nimmt hierbei eine mehr oder weniger gelbliche bis bräunliche Färbung an, weil Urobilinogen, bzw. Sterkobilinogen bei dieser Behandlung schnell in Urobilin, bzw. Sterkobilin übergeht.
2. Nun gibt man die Mischung in einen kleinen Scheidetrichter, läßt den sich absetzenden gelb-bräunlichen Chloroformextrakt in ein neues Reagensglas abfließen und bringt das Chloroform im Wasserbad zur Verdunstung. Der hierbei erhaltene bräunlich-braune Rückstand wird in 2 ccm Alkohol aufgenommen, der sich hierbei ebenfalls bräunlichbraun färbt.
3. In einem besonderen Reagensglas wird 1 ccm konzentrierter Salzsäure mit einer Spur von Eisenchlorid versetzt, so daß die Salzsäure ganz schwach zitronenfarben wird. Diese ganz schwach gelbliche Salzsäure wird nun zum Sieden gebracht und langsam — etwa 2—3—4 Tropfen dem unter 2. erhaltenen Alkoholextrakt zugesetzt und abermals kurz gekocht.
4. Bei dieser Reaktion entstehen die verschiedenfarbigen Dehydrierungsprodukte folgender Bilirubinderivate:

rotviolett-rot	= Mesobiliviolin, bzw. Mesobilirhodin aus <i>Urobilinogen</i> , bzw. Urobilin.
bräunlich-braun	= Ferrikomplexsalz des <i>Sterkobilinogens</i> , bzw. des Sterkobilins.
bläulich-blau	= Glaukobilin aus Mesobilirubin.
blau-violett	= Mischung aus Mesobiliviolin, bzw. Mesobilirhodin und Glaukobilin.
violett-braun	= Mischung aus Mesobiliviolin, bzw. Mesobilirhodin und Ferrikomplexsalz des Sterkobilins.
5. Um diese verschiedenen Farbkörper noch schöner darzustellen, schüttelt man das abgekühlte Versuchsröhrchen mit 2—3 ccm Chloroform, in welches die Farbkörper übergehen. Durch Zusatz von 15 ccm Aqua dest. kann man das Chloroform waschen und erhält besonders reine Farbtöne.
6. Will man aus einer Mischung von Mesobiliviolin, bzw. Mesobilirhodin, entstanden aus Urobilinogen, bzw. Urobilin und dem Ferrikomplexsalz des Sterkobilins, das Mesobiliviolin, bzw. Mesobilirhodin abgrenzen, so setzt man zu dem unter 5. genannten Chloroform einige Tropfen einer 10%igen Natronlauge zu und dann erst die 15 ccm Aqua dest. Nach wiederholtem Schütteln gehen Mesobiliviolin, bzw. Mesobilirhodin in die verdünnte Natronlauge über, während das braune Sterkobilin, das durch die Natronlauge wieder aus dem Komplexsalz eliminiert wurde, nach wie vor im Chloroform verbleibt.

Die Möglichkeit der Unterscheidung von Urobilin und Sterkobilin im Harn ist für die Klinik zweifellos von sehr großer Bedeutung, sind damit doch wichtige differentialdiagnostische Möglichkeiten hinsichtlich der Funktionstüchtigkeit der Leber gegeben. Wir wissen heute, daß Urobilin IXa nur bei Leberstörungen vorkommt, während das Auftreten von Sterkobilin im Urin höchstens auf eine pathologisch gesteigerte Blutmauserung hinweist.

Die klinischen Erfahrungen, die wir mit der Methode gemacht haben, sind sehr befriedigend, und es wurde uns die Differenzierung fraglicher Fälle häufig sehr erleichtert.

Immerhin ist zu betonen, daß bei hämolytischen Prozessen eben häufig auch ein konsekutiver Leberschaden entstanden ist (siehe S. 275) und daß dann Mischungen von Mesobiliviolin und Komplexsalz des Sterkobilinogens entstehen.

Das Serum-Bilirubin

Bekanntlich unterscheiden wir mit Hymans van den Bergh ein *direktes*, ein *verzögernd* oder ein *indirekt* reagierendes Bilirubin, je nach dem, ob das Diazo-Reagens von Ehrlich allein in der Zeit von einer Minute oder erst später oder nach Zusatz von Alkohol oder Säuren die charakteristische Farbreaktion hervorruft.

Durch die Untersuchungen von Bennhold, Snapper, Pedersen und Coolidge wissen wir, daß das Bilirubin an die Albumin-Fraktion des Serums gebunden ist. Diese Tatsache gilt sowohl für den Fall, daß es sich um Bilirubin-Globin (indirekt reagierendes) als auch um globinfreies (direkt reagierendes) Bilirubin handelt. Fiessinger und Polonowski sowie Coolidge sind der Meinung, daß das Bilirubinglobin die indirekte Hymans van den Bergh-Reaktion gibt, während das globinfreie Bilirubin auf das Hymans van den Berghsche Reagens direkt reagiert. Letzteres soll im Serum in einer dissoziablen Form an das Albumin gebunden sein und wird auch als *Natriumbilirubin* (Watson) bezeichnet. Man nimmt an, daß das indirekt reagierende Bilirubin (das Bilirubinglobin) extrahepatisch im reticuloendothelialen System entsteht und in dieser Form der Leber zugeführt wird. Beim Durchtritt durch dieses Organ wird von Bilirubin das Globin abgelöst, bzw. ist das Eiweiß nur noch in leicht dissoziabler Form an das Bilirubin angelagert.

Ob dabei die Abspaltung des Eiweißanteiles von Bilirubin in der Leber eine Funktion der Kupferschen Sternzellen oder der

polygonalen Zellen zugeschrieben werden muß, ist unsicher. Bei Stauungsikterus oder bei Fehlleitung der Bilirubinausscheidung, wie sie vielfach beim parenchymatösen Ikterus angenommen wird, tritt das direkt reagierende Bilirubin in die Blutbahn ein und wird im Urin ausgeschieden. Bei stärkeren parenchymatösen Schädigungen ist die Leber jedoch nicht mehr in der Lage, alles angebotene Bilirubin-Globin vom Eiweißanteil zu trennen, und es ist darum neben dem direkt reagierenden Bilirubin in schwereren Fällen auch indirekt reagierender Farbstoff im Blut nachweisbar. Das indirekt reagierende Bilirubin-Globin, wie es beim hämolytischen Ikterus nachgewiesen wird, geht nach der herkömmlichen Auffassung darum nicht in den Urin über, weil das Molekül wegen des Eiweißanteiles zu groß ist, um durch die Niere ausgeschieden zu werden. Neue Untersuchungen haben nun aber ergeben, daß direkt und indirekt reagierendes Bilirubin hinsichtlich Kristallform und Absorptionsspektrum identisch sind (Müller und Engel). Auch Bestimmungen des Molekular-Gewichtes der beiden Stoffe durch Pedersen und Waldenström haben dies bestätigt. Es ist daher verständlich, daß an der oben besprochenen, bis heute gültigen Auffassung der chemischen Verschiedenheit von direktem und indirektem Bilirubin Zweifel entstanden sind. Experimentell glaubt nun Baumgaertel gezeigt zu haben, daß *indirektes Bilirubin in der Leber durch kolloidale Lösung in Gallensäuren zu direkt reagierendem Bilirubin umgewandelt* und so an den Darm abgegeben wird. Bei parenchymatösen oder Stauungsikterus ist das in Gallensäuren kolloidal gelöste direkte Bilirubin in der Lage, die Nierenschwelle zu passieren. Damit gehen aber die Gallensäuren dem Körper verloren, während sie normalerweise aus dem Darm zurückresorbiert werden. Ist der Verlust bei schwerem und lange dauerndem Ikterus ein chronischer, so ist die Leber nicht mehr imstande, indirektes in direktes Bilirubin zu verwandeln und es fehlt dann das direkt reagierende Bilirubin im Blute. Dies kann differentialdiagnostisch von Bedeutung sein und man muß sich hüten, einen Leberschaden auf Grund eines fehlenden direkt reagierenden Bilirubins auszuschließen.

Das indirekt reagierende Bilirubin ist *chloroformlöslich*, während das direkt reagierende Bilirubin chloroformunlöslich ist. Man glaubt, daß das Chloroform an Stelle des Globins tritt und damit die Löslichkeit herbeiführt. Beim direkt reagierenden Bilirubin soll die Stelle des Globins durch ein Natriumatom besetzt sein, so daß das Chloroform nicht mehr angreifen kann. Durch die oben angeführten Hypothesen von Baumgaertel werden diese Anschauungen allerdings in Frage gestellt.

Bilirubin, Mesobilirubin und Mesobilirubinogen geben mit der van den Bergschen Diazoniumlösung die rote Farbreaktion. *Biliverdin* macht diese Reaktion jedoch nicht. Es unterscheidet sich von den anderen Körpern durch das Fehlen einer zentralen Methylenbrücke. Es liegt darum nahe, daß die Diazoniumverbindung an dieser zentralen Methylenbrücke angreift. Der genaue Mechanismus der Reaktion, wie auch die Ursache für die Wirkung des zugesetzten Alkohols bei der indirekten Reaktion ist auch heute noch unbekannt (Lemberg und Legge). Neefe und Mitarbeiter sowie Watson haben gezeigt, daß die *Nierenschwelle* auch für direkt reagierendes Bilirubin, das besser durchtritt als das indirekte, recht unterschiedlich sein kann. So ergab sich, daß sie zu Beginn eines parenchymatösen Ikterus bei 0,7 mg% Bilirubin im Blut liegen kann, während sie in späteren Stadien bis auf 3 und 4 mg% ansteigt.

Wenn die Auffassung von Baumgartel richtig sein sollte, so würde dies in praxi bedeuten, daß erhöhtes *indirekt* oder *verzögernd reagierendes Bilirubin* im Blut entweder rein extrahepatisch (hämolytisch) entstanden ist, oder dann auf eine recht schwere Parenchymschädigung der Leber hinweist. *Direkt reagierendes Bilirubin* wird dagegen bei Abflußstörung in den Gallenwegen oder bei Parenchymschäden der Leber infolge Entgleisung des Gallenabflusses auftreten, wobei jedoch zu berücksichtigen ist, daß auch bei hämolytischen Affektionen sekundär Leberschädigungen eintreten können (siehe S. 275).

Der Hämoglobinabbau über Protoporphyrin

Früher nahm man an, daß der Blutabbau wie der -aufbau über das *Porphyrin*-Molekül erfolge. Dann kam die Erkenntnis der Ringspaltung des Hämoglobinmoleküls mit der Abbaumöglichkeit über die grünen Hämochromoproteide. Es wurde für unmöglich gehalten, daß ein Abbau über das Porphyrin überhaupt stattfindet. In den letzten Jahren haben aber Watson sowie Wintrobe und Mitarbeiter und Brugsch zeigen können, daß neben dem Abbau über die grünen Chromoproteide auch ein solcher über Protoporphyrin erfolgen kann.

Die Frage war deshalb besonders schwierig zu entscheiden, weil man weiß, daß in pathologischen Fällen eine Protoporphyrinvermehrung in den Erythrozyten bei *Aufbaustörungen* des Hämoglobinmoleküls vorkommen kann, so besonders bei Eisenmangel und Schwermetallvergiftungen. Watson konnte zeigen, daß der Protoporphyringehalt von Erythrozyten aber auch bei steriler

Inkubation in vitro ansteigt. Die oben genannten Forscher fanden ferner, daß der Protoporphyringehalt immer mit einem Reticulozytenanstieg parallel geht. Es zeigte sich aber, daß der Gehalt der Reticulozyten an Protoporphyrin nicht immer gleich ist. Interessant ist auch, daß das Maximum von Protoporphyrin in den roten Blutkörperchen bei perniziöser Anämie erst etwa 3—4 Tage nach dem Maximum der Reticulozytenkrise auftritt. Der *normale Protoporphyringehalt* der Erythrozyten beträgt bis 30 $\gamma\%$. Bei hämolytischen Anämien sowie bei Leukämie, Lymphogranulom und Myelom kann der Wert bis 150 $\gamma\%$ ansteigen. Nach Splenektomie bei diesen Erkrankungen fällt der Protoporphyringehalt ab und man glaubt daher, daß der erhöhte Wert mit *hämolytischen Vorgängen* verbunden ist. Bei Eisenmangelanämie sowie bei Schwermetallvergiftungen zeigt der Protoporphyringehalt der Erythrozyten die höchsten Werte bis zu 600 $\gamma\%$, ist aber in allen beobachteten Fällen auf über 100 $\gamma\%$ erhöht. Es beruht die Vermehrung des Protoporphyrins hier aber nicht auf vermehrtem Abbau des Hämoglobins, sondern auf *Aufbaustörungen* (siehe Seite 261, Bleianämie).

Das Pentdyopent

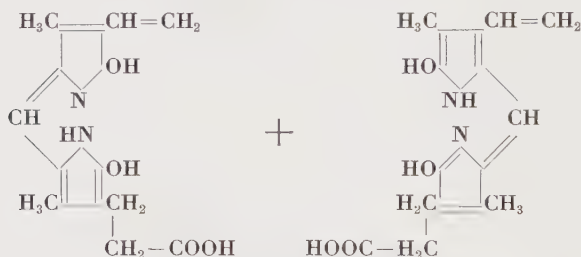
Dieser Farbstoff wurde erstmals von Bingold im Harn entdeckt. Durch die Arbeiten von Hans Fischer und Müller wurde festgestellt, daß es sich beim Pentdyopent um eine zweiseitige Herausoxydation zweier Methingruppen aus dem Häminmolekül handelt. Es entstehen dann 2 Oxy-Pyrro-Methene.

Pentdyopent wird weiter abgebaut zu verwandten Stoffen, wobei schließlich *Bilifuscin* entsteht, welches im Urin als *Urochrom* erscheint.

Entsprechend seinem chemischen Aufbau kann Pentdyopent aus dem Häm, dem Bilirubin, Urobilin und Porphyrin entstehen. Es wurde von Bingold im Blut und Urin festgestellt. Hauptsächlich entsteht es aber wahrscheinlich in der *Niere*. Dort fehlt der Katalaseschutz des Blutes, wodurch die Entstehung des Farbstoffes, der eine Sprengung des Porphyrinringes an zwei Stellen zur Voraussetzung hat, begünstigt wird. Klinisch findet man den Körper immer dann, *wenn Gallenfarbstoffe vermehrt im Urin auftreten*, also bei Ikterus, Leberschädigungen, bei Infekten und bei hämolytischen Anämien. Bei diesen Krankheiten ist es das sogenannte *Urochrom B*, das vermehrt auftritt, während das Urochrom A mit dem Energieumsatz in Zusammenhang stehen soll (Heilmeyer). Vermindert ist es dagegen bei der Perniciosa. Die Ursache dafür ist noch nicht genau bekannt, doch wird von Nieder-

meier die Achylie des Magens, eine veränderte Darmbakterienflora, Redoxmangel und Resorptionsstörung dafür verantwortlich gemacht.

Nachweis des Pentdyopents nach Bingold: Die zu untersuchende Lösung wird mit KOH alkalisiert (10 ccm Harn + 2 ccm KOH) mit Natriumhyposulfit reduziert und erhitzt. Es zeigt sich ein Farbumschlag in Rot mit einem Absorptionsband bei 525 m μ . Große Bedeutung hat diese Reaktion auch als eine einfache Probe zur Unterscheidung von Urobilinogen und Sterkobilinogen im Urin. Beide Farbstoffe geben bekanntlich eine positive Ehrlichsche Aldehydprobe. Urobilin IXa gibt mit H₂O₂ versetzt die Pentdyopent-Reaktion, nicht aber Sterkobilin.



Pentdyopent (nach Heilmeyer)
(Entstanden durch Teilung eines Hb.-Moleküls)

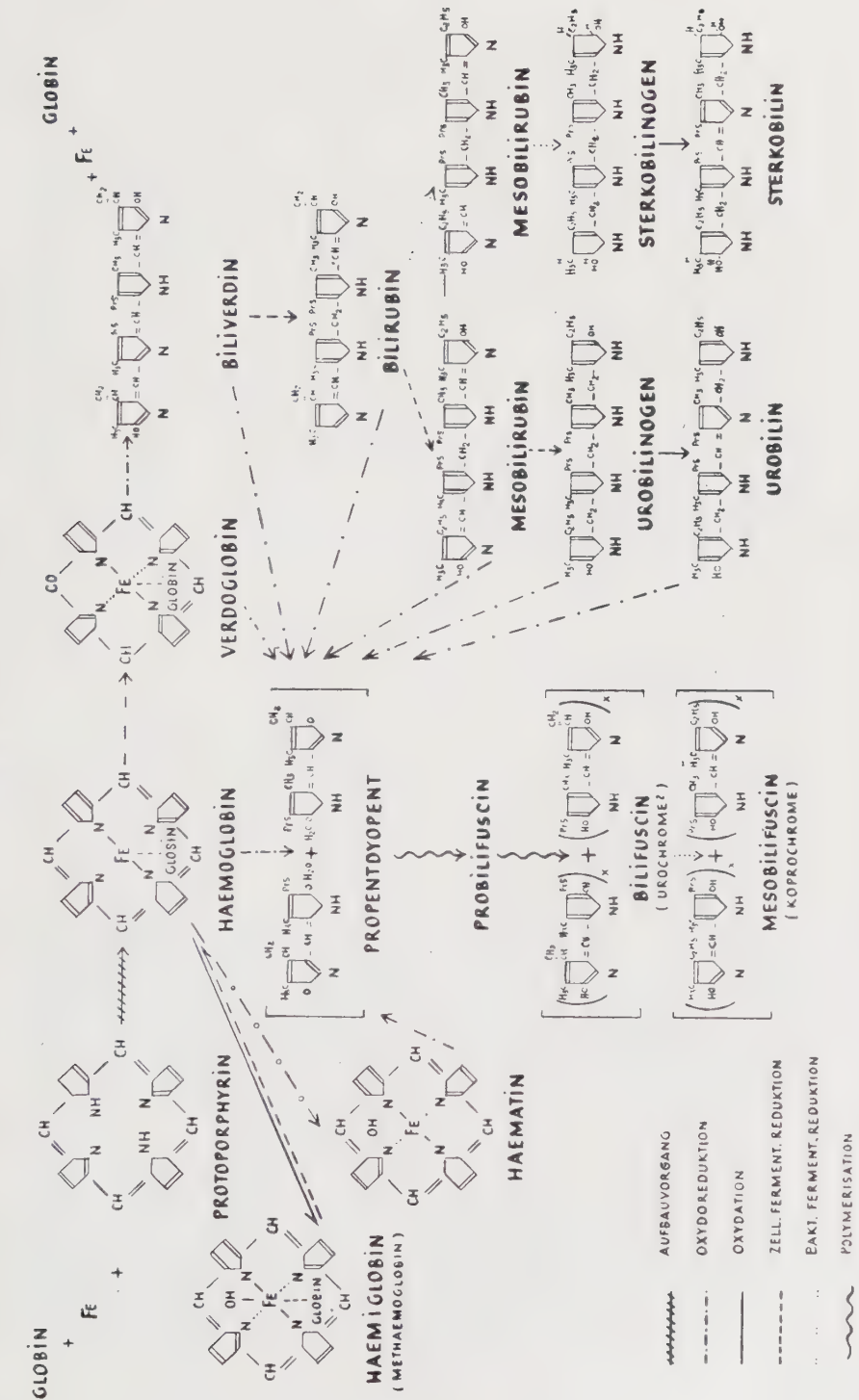
Mesobilifuscin: Es handelt sich um einen Körper, dessen prothetische Gruppe ebenfalls aus 2 Pyrrolringen besteht und wahrscheinlich aus assoziierten Dioxypyrrhomethenen bestehen. Meldolesi hat den Stoff besonders bei Muskelerkrankungen und bei Schwangeren im Stuhl vermehrt festgestellt. Die *Koprochrome* sind nach Stich mit den Mesobilifuscinen sehr nahe verwandt, wenn nicht identisch und sind übrigens für die normale Farbe des Stuhles verantwortlich und nicht, wie man bisher glaubte, die Urobilinkörper.

Zusammenfassend halten wir fest, daß der normale Hämoglobinabbau drei Wege beschreiten kann, nämlich:

1. über die grünen Chromoproteide und Bilirubin zu Urobilin und Sterkobilin,
2. über Pentdyopent zu Bilifuscin,
3. zu Protoporphyrin.

Untenstehendes graphisches Schema nach Bingold und Stich gibt einen guten Überblick über die verschiedenen Möglichkeiten, wobei allerdings die Methämoglobin- und Hämatinbildung nicht als physiologisch zu betrachten sind.

BLUTFARBSTOFFWECHSEL



Blutfarbstoffwechsel (nach Bing gold und Stieh).

Abnorme Farbstoffbildungen

1. Das Methämoglobin

Methämoglobin entsteht, wenn im Hämoglobinmolekül das 2-wertige zum 3wertigen Eisen oxydiert wird. Der Globinanteil wird dabei nicht denaturiert. Durch reduzierende Substanzen ist es deshalb möglich, das Methämoglobin wieder in Hämoglobin zurückzuverwandeln. Es behält dabei seine Atmungsfunktionen bei. Methämoglobin wird wahrscheinlich physiologisch in geringen Mengen in den roten Blutkörperchen gebildet, durch die vorhandenen Fermentsysteme jedoch sofort wieder zu Hämoglobin reduziert. Sind die Redoxsysteme aber nicht in Ordnung, so kann eine Methämoglobinämie entstehen. Offenbar beruht darauf die angeborene Methämoglobinämie (siehe Seite 250). Tritt Methämoglobin aus den roten Blutkörperchen aus, so wird das Globin sofort denaturiert, der entstehende Körper ist nicht mehr in Hämoglobin zurückverwandelnbar und heißt nun Methämalbumin (Fairley). Methämalbumin unterscheidet sich eindeutig spektroskopisch vom Methämoglobin. Nach Fairley wird Methämoglobin nie im freien Plasma beobachtet und alle bisherigen diesbezüglichen Beobachtungen müssen korrigiert werden.

Bei Methämoglobinämie hat das Blut, ähnlich wie bei Sulfhämoglobinämie, eine dunkle, *schokoladenartige Farbe*. Der Zustand wird beobachtet bei sogenannter enterogener Zyanose, bei Vergiftung mit Sulfonamiden, Phenazetin, Azetanilid, Sulfonal, Trional, Kalichlorat, Nitrobenzol und anderen Drogen.

Nachweis des Methämoglobins:

Das Blut wird 10—100mal mit Wasser verdünnt. Im Spektrometer erscheint dann das typische Absorptionsband auf 630 m μ (neben den andern Bändern von 578, 540 und 500 m μ). Dieses verschwindet sofort nach Zusatz von etwas Ammoniumsulfid und von 2 Tropfen 5%-Kalizyanid, wo hingegen bei Anwesenheit von Sulfhämoglobin bei 618 m μ das entsprechende Band nicht verschwindet. Tritt Methämoglobin ins Plasma über, so findet Umwandlung zu *Methämalbumin* statt, welches eine Absorption bei 624 und 578 m μ zeigt. Über quantitative und gasometrische Methoden siehe bei van Slyke und Mitarbeiter, Elvelyn, Horecker und Brackett, Austin.

2. Das Methämalbumin

Wie bereits erwähnt, handelt es sich dabei um ein Methämoglobin, dessen Globin-Komponente denaturiert ist und sich der Farbstoffanteil an das Albumin des Plasmas gebunden hat. Methämalbumin bildet sich immer dann, wenn extrakorpuskuläres Hämoglobin in großen Mengen zerstört wird. Es entsteht aus Met-

hämoglobin und außerdem aus Hämatin. Fairley hat nachgewiesen, daß eine *Hämatinämie*, die man früher bei zahlreichen Krankheiten angenommen hat, in Tat und Wahrheit gar nicht vorkommt. Bei dem vermuteten Stoff handelt es sich immer um Methämalbumin. Methämalbumin wird durch die Schummische Reaktion auch in kleinen Mengen nachgewiesen: eine bekannte Menge von Serum wird mit Äther überschichtet und $\frac{1}{10}$ des Volumens von konzentriertem Ammoniumsulfid und einige Tropfen Ammoniak zugefügt. Die Mischung wird geschüttelt und spektroskopisch beobachtet. Man findet eine sehr ausgesprochene Absorptionsbande bei 624 und 578 m μ .

Der Stoff kann künstlich hergestellt werden, indem man steriles menschliches Plasma mit Oxyhämoglobin, Methämoglobin oder Sulfhämoglobin bei 40° 24 Stunden stehenläßt.

Mit Stokes-Reagens kann das Alpha-Band im Falle von Anwesenheit von Methämoglobin ausgelöscht werden, bleibt aber unverändert, wenn Methämalbumin oder Sulfhämoglobin vorliegt.

(Stokes-Reagens: Ferrosulfat 2,0
Acidum tartaricum 3,0
Aqua dest. ad 100,0).

Vor Gebrauch des Reagens fügt man zu wenigen Kubikzentimetern der Lösung etwas konzentriertes Ammoniak tropfenweise zu, bis das Präzipitat gerade aufgelöst ist.

Mit konzentriertem Ammoniumsulfid wird das Alphaband von Methämalbumin und Methämoglobin aufgelöst, während dasselbe von Sulfhämoglobin bestehen bleibt.

Methämalbumin wird normalerweise durch die Leber über das Bilirubin abgebaut. Ist eine hämolytische Anämie mit einer Leberstörung kombiniert, so tritt Methämalbumin in besonders hoher Menge im Plasma auf (Fairley). Rosenfeld und Mitarbeiter haben festgestellt, daß die klinischen Bedingungen für das Auftreten von Methämalbumin recht unklar sind. Bei Verabreichung von Plasmochin z. B. wird das Auftreten von Methämoglobin innerhalb der Erythrozyten beobachtet, während bei Kombination des Mittels mit Chinin sofort Methämalbumin im Plasma auftritt. Wir selbst haben allerdings in einem Falle von Malaria sofort nach Plasmochin eine intensive Methämalbuminämie gefunden. Der betreffende Kranke hatte aber schon vorher eine Parenchymschädigung der Leber, was, wie bereits erwähnt, die Methämalbuminbildung begünstigt. Wegen der Größe des Moleküls ist Methämalbumin normalerweise nicht harnfähig. Eigentümlicherweise wird Methämoglobin aber im Urin gefunden.

3. Das Hämatin

Hämatin entsteht aus Hämoglobin durch Abspaltung des Globins, d. h. dieses wird denaturiert und gleichzeitig geht das 2wertige Eisen in 3wertiges über (siehe Seite 50). Die 3. Valenz kann durch eine OH-Gruppe (Hämatin) oder durch eine Cl-Gruppe (Chlorhämin) besetzt werden. Hämatin bildet sich natürlicherweise aus Hämoglobin durch Alkalien bei Luftzutritt. Es ist in Wasser unlöslich, bindet Sauerstoff und Kohlenoxyd nicht, dagegen aber HCN. Es entsteht dabei das Cyanhämatin, welches in neuerer Zeit zur Hämoglobinbestimmung benutzt wird, da der Farbstoff konstanter ist als derjenige des Chlorhämatins, das im Sahli-Apparat bekanntlich zur Messung benutzt wird.

Bis vor kurzem glaubte man, daß bei pathologischen Zuständen eine *Hämatinämie* vorkomme, so bei perniziöser Anämie, Malaria, Gasbrand und Vergiftungen mit hämolytischen Noxen, dann auch bei schweren Leberschädigungen, wie bei der akuten gelben Leberatrophie und bei Leberzirrhose. Man wies dabei das Hämatin mit der Schummschen Probe (S. 51) nach. Fairley hat aber kürzlich nachgewiesen, daß Hämatin die Schummsche Reaktion überhaupt nicht gibt, sondern daß es ausschließlich das *Methämalbumin* ist, das für die positive Reaktion verantwortlich ist. Er hat ferner gezeigt, daß — wenn überhaupt Hämatin vorübergehend im Blut entstehen sollte — dieses sofort an das Plasmaalbumin gebunden und zu Methämalbumin umgewandelt wird. Isoliertes Hämatin kommt demnach im Blutplasma überhaupt nicht vor. Trotzdem kann man den Farbstoff gelegentlich in Zystenbildungen, in die es hineingeblutet hat, finden.

Das Spektrum von Hämatin hängt davon ab, ob die Substanz in saurer oder alkalischer Lösung vorhanden ist. In HCL-Lösung liegen die Absorptionsbänder bei 650, 582 und 540 $m\mu$, in ammoniakalischer Lösung findet sich ein breites charakteristisches Band bei 582 $m\mu$.

4. Sulfhämoglobin

Hoppe-Seyler berichtete als erster über die Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf Blutlösung. Er ermittelte die Entstehungsbedingungen von Sulfhämoglobin und wies besonders auf die Notwendigkeit der Gegenwart von Sauerstoff hin. Er beschrieb auch die Spektralerscheinungen von Sulfhämoglobin.

Bis vor kurzem glaubte man, daß das Sulfhämoglobin mit dem Methämoglobin irgendwie verwandt sei. Barkan gelang es auf Grund seiner Arbeiten über das «leicht abspaltbare Eisen» das

Sulfhämoglobin in die Klasse der «grünen Blutfarbstoffe» einzuordnen (siehe auch Tabelle auf Seite 54). Ja, es wurde sogar von Jung die Meinung vertreten, Sulfhämoglobin sei mit Choleglobin überhaupt identisch und enthalte gar kein S-Atom. Der Irrtum beruht nachgewiesenermaßen auf einem fehlerhaften Spektrophotometer im Pharmakologischen Institut Berlin (Kiese u. Kaeske). Nijveld hat mit Sicherheit 1943 nachgewiesen, daß Sulfhämoglobin ein S-Atom mehr enthält als Hämoglobin, und zwar ist dieses wahrscheinlich am C-Atom der α -Stellung des Porphyrinringes in Doppelbindung fixiert. Im Gegensatz zum Verdoglobin A (Choleglobin) wird der Porphyrinring beim Sulfhämoglobin nicht geöffnet. Die Spezifität von Sulfhämoglobin ist absolut sichergestellt, und es ist zu bedauern, daß gerade in der deutschen klinischen Literatur die genannte irrtümliche Auffassung immer wieder auftaucht. Kiese schlägt vor, den Stoff Verdoglobin S zu benennen. Er verwendet den Ausdruck Verdoglobin für alle Körper aus zwewertigem Eisen, dem gespaltenen Pyrrolring (Bilirubinoid) und dem natürlichen Globin. Dementsprechend spricht er von Verdoglobin A (aus Ascorbinsäure), Verdoglobin CN (aus Kalizyanid), Verdoglobin S (aus Schwefelwasserstoff) und Verdoglobin PH (aus Phenylhydrazin).

Klinisch konnte nach Verabreichung von Schwefel und Phenazetin beim Menschen besonders bei Leberschädigung Sulfhämoglobin, d. h. wie es heute besser genannt wird, *Verdoglobin S* gefunden werden. Dieses tritt auch bei Einwirkungen von Schwefelwasserstoff bei Störungen im Verdauungskanal bei Leichen auf. In den letzten Jahren ist es besonders als unerwünschte Nebenwirkung nach *Sulfonamidbehandlung* neben Methämoglobin in Erscheinung getreten. Durch Tierversuche wurde Verdoglobin S bei Mäusen und Ratten nach Verabreichung von Sulfanilamid festgestellt, wobei gleichzeitige Gaben von Schwefel oder Thiosulfat besonders fördernd wirkten. Dicsbezügliche Untersuchungen stammen von Kiese und Seipelt. Aus diesem Grunde wird davor gewarnt, bei Sulfonamidmedikation gleichzeitig Schwefelpräparate zu verordnen. Über die genauen chemischen Unterschiede der verschiedenen Verdoglobine wissen wir noch nichts. Sie unterscheiden sich aber sicher spektroskopisch, worüber beistehende Tabelle Aufschluß gibt.

Obschon Sulfhämoglobin nicht mit Sicherheit rein dargestellt werden konnte, zeigte es reduziert ein intensives Absorptionsband zwischen 618—620 m μ . Bei Zusatz von Kalizyanid bleibt es unverändert, wohingegen es aber verschwindet, wenn man Wasserstoff-superoxyd zusetzt (siehe Seite 50).

Spektren der Verdoglobine

Name	Verdoglobine (λ in m μ)			Hämochromogene (λ in m μ)			Schrifttum
		red.	CO	Pyridin	CO-Pyr.	N ₂ H ₄	
Verdoglobin A Choleglobin	670 u. 630	670 u. 630	630	660-670 u. 620	⁶³² CO—N ₂ H ₄ 633	617 u. 630	Biochem. Z. 312, 138 (1942)
Muskel- Verdoglobin A	670 u. 640	640	536	identisch mit den Vb _A - Derivaten aus Hämoglobin			Biochem. Z. 312, 140 (1942)
Verdoglobin S (Sulf- hämoglobin)	(620)	620	616	612	⁶²⁴ CO—N ₂ H ₄ 618	610	Biochem. Z. 312, 140 (1942)
Muskel- Verdoglobin S	sehr ähnlich Vb _S	619-620	616	—	—	—	Biochem. Z. 312, 140 (1942)
Verdoglobin S aus Sulfanil- amid (Ratten)	—	621-622	616	620	⁶³⁰ CO—N ₂ H ₄ 625-627	617	Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 200, 656 (1942/43)
Verdoglobin CN	600	628-630	628-630	618	⁶²⁹ CO—N ₂ H ₄ 624	615	Biochem. Z. 312, 141 (1942)
Verdoglobin PH	—	639	634	^{625 u.} 660	⁶³⁵ CO—N ₂ H ₄ 629	618	Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 200, 654 (1942/43)
Verdoglobin aus 2,4- Diaminotoluol	—	—	629	618	⁶²⁹ CO—N ₂ H ₄ 624	616	Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 200, 655 (1942/43)

(nach Stier)

5. Das Uroerythrin

Uroerythrin ist ein Farbstoff, der in schwach saurem Urin mit gelblicher Farbe gelöst ist, mit kolloidal gelöster Harnsäure sehr leicht bei genügend saurer Reaktion oder bei Abkühlung ausfällt und die *typisch rote Farbe des Ziegelmehls* gibt. Je geringer die Azidität eines Urins ist, um so leichter bleibt Uroerythrin in Lösung. Durch *Erwärmen* kann man einen Ziegelmehlniederschlag wieder in Lösung bringen, ohne das Uroerythrin zu zerstören. Uroerythrin färbt sich *mit Lauge grünlich*. Nach der in jedem Urin durch Alkali entstehenden gelbgrünlichen Färbung, an der vor allem Uroerythrin beteiligt ist, kann man den Gehalt an diesem Farbstoff abschätzen.

Uroerythrin ist zweifellos ein Abbauprodukt des Hämoglobins. Bis heute ist es jedoch nicht gelungen, den Farbstoff kristallisiert darzustellen. Über seine Zusammensetzung ist daher noch nichts Näheres bekannt; nur soviel weiß man, daß der reine Stoff kein Eisen und keinen Schwefel enthält; auch fehlt ihm ein Pyrrol-

kern. Das Uroerythrin gibt keine Millon'sche und keine Xanthoprotein-Reaktion, ebensowenig eine Diazo- oder Aldehyd-Reaktion nach Ehrlich. Mit Mineralsäuren färbt sich das Uroerythrin dunkelrot. Fixes Alkali färbt es grün. Im Licht entfärbt sich der Farbstoff vollständig. Kupferoxyd wird in der Wärme reduziert, so daß ein Teil der normalen Reduktionsfähigkeit des Harns von Uroerythrin bestritten wird.

Zur spektrometischen Uroerythrin-Bestimmung wird der frisch gelassene, im Dunkeln aufbewahrte Urin zu 50% mit Eisessig versetzt; 50—100 ccm der Lösung werden hierauf mit 12—20 ccm reinem Amyl-Alkohol in einem Schütteltrichter 1—2mal gut durchgeschüttelt. Der Amyl-Alkohol setzt sich nach etwa 5 Minuten scharf am oberen Rande der Flüssigkeit ab. Der Alkohol wird nach Ablassen des Urins mit 1—2 ccm konzentriertem Alkohol geschüttelt. Es wird nochmals der Urin abgelassen. Der verbleibende Rest wird hierauf im Schütteltrichter mit 10—12 ccm 3fach verdünnter Phosphorsäure 2mal hintereinander ausgeschüttelt. Die Phosphorsäure nimmt den größten Teil des Koproporphyrins auf. Gleichzeitig färbt sich der Amyl-Alkohol rötlich. Er enthält nun neben Bilirubin und Urobilin auch das Uroerythrin. Dieses ist jetzt aber in der H_3PO_4 -Modifikation vorhanden (Weiß).

Das Spektrum des unveränderten Uroerythrins besteht aus einem verwaschenen Streifen in der Lage bei 525—540 $m\mu$, bei 500—490 $m\mu$ beobachtet man einen deutlicheren Absorptionsstreifen. Dann folgt eine diffuse Absorption des ganzen blauen Endes. Durch Behandlung mit Phosphorsäure wird die etwas unscharfe Absorption im Gelb bedeutend schärfer und reicht von 530 bis 545 $m\mu$.

Uroerythrin wird wahrscheinlich außerhalb der Leber wie Bilirubin gebildet und in der Leber weiterverarbeitet. Durch die Galle wird es nicht ausgeschieden. Bei *Leberstörungen* steigt sein Gehalt im Urin an. Ebenso ist es beim *hämolytischen Ikterus* stark vermehrt. Nach Milzexstirpation geht die Uroerythrinausscheidung aber bis auf Spuren zurück. Die Ausscheidung steigt nach Phenylhydrazinverabreichung, ferner beim akuten Anfall von Kältehämoblobinurie. Besonders reichlich kommt es bei *Hämochromatose* vor.

Nach Leberexstirpation bei Hunden haben Mann und Magath einen erhöhten Uroerythrinspiegel im Blut beobachtet. Enderlen, Thannhauser und Jenke berichteten ebenfalls über ein gelbes Pigment im Blutserum von Hunden nach Leberexstirpation. Sie nannten den Farbstoff *Xanthorubin*. Sehr wahrscheinlich ist, daß es sich dabei um einen Körper handelt, der mit Uroerythrin identisch ist (Weiss).

6. Das Urochrom

Seit den Anfängen der Medizin hat die *gelbe Harnfärbung* die Aufmerksamkeit der Ärzte auf sich gezogen. Der dafür verantwort-

liche natürliche Harnfarbstoff wird Urochrom genannt. Ein Teil des Urochroms kann mit Ammonsulfat ausgesalzen werden. Dieser Anteil wird Urochrom B genannt. Das Urochrom A ist nicht ausalzbar. Während man früher glaubte (Weiss), daß das Urochrom ein Abbauprodukt des Eiweißstoffwechsels darstelle, wissen wir heute durch die Untersuchungen von Heilmeyer und Gitter, daß insbesondere das Urochrom B *mit dem Hämoglobinsumsatz in naher Beziehung steht*. Bingold hat festgestellt, daß Urochrome durch Doppelspaltung am Porphyrinring über Pentydyopent und Bilufuscin entstehen (siehe Seite 47). Das Urochrom B ist bei gesteigertem Blutzerfall im Urin regelmäßig vermehrt. Experimentell kann eine Erhöhung auch bei Hämoglobin- und Hämin-Injektionen sowie nach Phenylhydrazinverabreichung beobachtet werden. Die Verminderung des Urochroms bei Nierenerkrankheiten steht wahrscheinlich mit der Einschränkung der oxydativen Funktionen des Nierenparenchyms in Zusammenhang.

Der übliche Urochromogennachweis (a) mittels Kaliumpermanganat wird wie folgt ausgeführt, ist aber nicht ganz spezifisch:

Eine Harnprobe wird mit etwa gleichen Teilen Ammoniumsulfat versetzt und filtriert. Das Harnfiltrat — bei stärker gefärbtem Harn ist weitere Verdünnung mit Wasser bis fast farblos erforderlich — wird auf zwei Reagensgläser verteilt. Zu der einen Probe werden einige Tropfen 1%iger Kaliumpermanganatlösung zugesetzt und mit der unbehandelten Probe auf eintretende Farbänderung (goldgelber Farbton) verglichen. Ein leichter brauner Farbton hat keine Bedeutung. Die Urochromogenreaktion geht angeblich mit der Diazoreaktion parallel. Beachtung verdient, daß bei Fleckfieber die Urochromogenreaktion bereits im Frühstadium positiv auszufallen pflegt.

7. Die Porphyrine

Sie bestehen aus 4 heterozyklischen Pyrrolringen, die durch 4 Methinbrücken ($-\text{CH}=\text{}$) miteinander verbunden sind. Sie unterscheiden sich von Hämoglobin, abgesehen von der Karboxylierung der Methyl- und Äthylgruppen, durch das Fehlen des Eisenatoms im Zentrum sowie durch Abwesenheit der Eiweißkomponenten. Die Farbe der Porphyrine ist rot und sie zeigen gelöst eine prachtvolle rote Fluoreszenz. Die Pigmente weisen ein ganz charakteristisches Spektrum auf. Nach Vannotti geben sie im allgemeinen im alkalischen Medium ein Spektrum mit 4—6 Hauptabsorptionsstreifen und in sauren Lösmitteln deren 3. Die genaue Analyse zeigt, daß die Lage dieser Absorptionsstreifen für jedes Porphyrin charakteristisch ist. Wir geben hier die Wellenlängen der Absorptionsstreifen der für die Klinik wichtigen Porphyrine in 25%iger HCL gelöst, nach den Bestimmungen von Fischer an:

Protoporphyrin:	602,4; 582,2; 557,2 m μ
Koproporphyrin:	593,9; 574,6; 550,9 m μ
Uroporphyrin:	596,6; 577,6; 553,6; 511,3 m μ

Durch die Arbeiten von Hans Fischer wissen wir, daß verschiedene Porphyrinisomere vorkommen können (siehe Seite 35). In der Natur kommen aber nur das Porphyrin 1 und das Porphyrin 3 vor. Beim normalen Blutaufbau spielt das Porphyrin 3 die Hauptrolle. Aus ihm entsteht das Häm. Porphyrine des isomeren Typus 1 werden nur in verschwindend kleinen Mengen gebildet. Kommen sie in größeren Mengen vor, handelt es sich um einen pathologischen Zustand.

a) Das Protoporphyrin

Protoporphyrin 3 wird, wie wir auf Seite 35 ausgeführt haben, im normalen Blutaufbau gebildet und erreicht in den Erythrozyten beim Normalen eine Menge von 26—38 $\gamma\%$ (Cartwright, Huguley, Ashenbrucker, Fay und Wintrobe).

Der Erythrozytenprotoporphyringehalt steigt bei intermediären Stoffwechselstörungen des Hämoglobinaufbaues, insbesondere bei Eisenmangelanämien, bei Infektanämien und bei Leukämien. Auch bei Bleivergiftung wurde eine deutliche Vermehrung des Erythrozytenporphyrins gefunden.

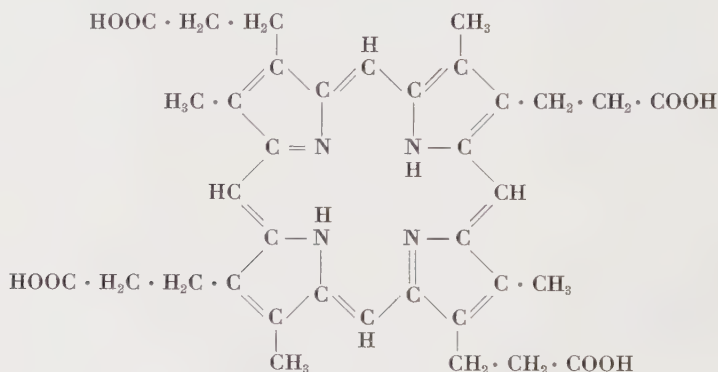
Wie wir bereits auf Seite 46 erwähnt haben, kann aber Protoporphyrin auch beim Blutabbau ausnahmsweise in kleineren Mengen entstehen (Brugsch). Zu erwähnen ist, daß bis heute nicht nachgewiesen werden konnte, daß Protoporphyrin in Koproporphyrin übergehen kann.

b) Koproporphyrin

Dieses, ein vierfach karboxyliertes Aetioporphyrin, wird normalerweise im Urin und Stuhl in geringen Mengen ausgeschieden. Der Urin enthält pro Tag ca. 20—50 mg Koproporphyrin, wovon zu gleichen Teilen von Typ 1 und 3. Das Koproporphyrin, das gewöhnlich durch die Galle und die Fäzes abgeht, gehört fast ausschließlich dem Typ 3 an. Die tägliche Ausscheidung beträgt etwa 150—300 mg. Koproporphyrin 1 steigt, wenn vermehrte Erythropoese vorliegt, z. B. bei hämolytischen Anämien. Watson und Larson haben diese Tatsache für einen Test der quantitativen Hämolyse ausgewertet. Eine Zunahme von Typ 3 allein dagegen weist vor allem auf Intoxikationen hin.

Englische Autoren (Rimington, Hemmings und

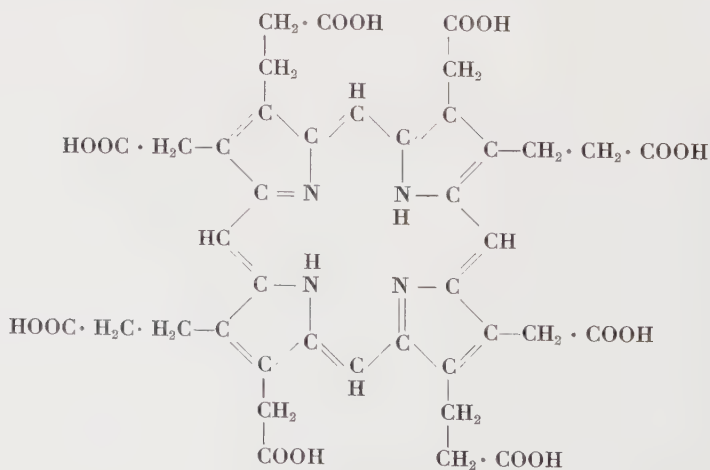
Brownlee) haben die Vermutung ausgesprochen, daß Koproporphyrin 3 aus dem Hämoglobin über das Methämoglobin entsteht. Sie sind der Auffassung, daß Methämoglobin nicht in Bilirubin verwandelt werden kann, sondern daß sein Abbau über Koproporphyrin 3 geht.



Koproporphyrin I

c) Das Uroporphyrin

Es unterscheidet sich vom Koproporphyrin dadurch, daß dessen 4 Methylgruppen, im ganzen enthält es also 8 Karboxylgruppen, karboxyliert worden sind; Uroporphyrin wurde nur bei pathologischen Zuständen im Urin gefunden.



Uroporphyrin I

Nachweis der Porphyrine:

a) Porphyrine können vermutet werden, wenn der Urin auffällig rot ist und beim Stehen nachdunkelt. Das Nichtvorhandensein der roten Urinfarbe schließt jedoch eine Porphyrurie noch keineswegs aus, da unter Umständen im Urin farblose Leukoverbindungen ausgeschieden werden können. Durch Kochen während einer halben Stunde werden diese in P umgewandelt, so daß der Urin dann nachdunkelt. Andererseits kommen aber auch Porphyrinen vor, die den Farbstoff nicht durch die Nieren ausscheiden und nur im Serum und im Stuhl erhöhte P-Werte aufweisen (de Langen).

b) Einfach und klinisch recht zuverlässig ist der Nachweis mit der *Aldehyd-Probe nach Ehrlich*. Während bei Anwesenheit von Urobilinogen sofort eine stark rote Färbung auftritt, muß zum Nachweis von Porphyrin die Probe einige Stunden — am besten am Licht — stehen gelassen werden, dann dunkelt sie stark nach und nimmt eine bräunlich-schwarze Färbung an.

c) Eine brauchbare *Orientierungsprobe* ist auch die folgende: Zu etwa 100 ccm Urin werden 5 ccm Eisessig zugesetzt, gemischt und 2 Tage lang stehen gelassen. Bei Anwesenheit von Porphyrin entsteht ein roter Niederschlag.

d) Die *Urochlor-Reaktion*: dafür wird zu 2 ccm konzentrierter Salzsäure 1 ccm Urin zugefügt. Bei Anwesenheit von Porphyrinen wird der Urin purpurfarben. Gibt man noch einen Tropfen frisch zubereitete 3%ige Wasserstoff-superoxydlösung zu, dann geht die Farbe in Gelb über, später in Grün und schließlich verschwindet sie vollständig.

e) Die sogenannte *umgekehrte Urobilinogen-Reaktion* nach Hoesch: Zu 3 ccm Ehrlich'schem Aldehydreagens werden 2 Tropfen Urin gegeben. Im positiven Fall entsteht ein leuchtend rosa bis kirschroter Farbton. Diese Reaktion fehlt bei anderen Erkrankungen, auch wenn starke Urobilinogen- oder Sterkobilinogenurie vorhanden ist.

f) *Direkter spektroskopischer Nachweis*: Zu diesem Zwecke müssen die Lösungen nach Fischer gereinigt werden. Zu 100 ccm Urin werden 2 ccm Eisessig und 100 ccm Äther gegeben. Das Gemisch wird im Scheidetrichter längere Zeit geschüttelt. Der Urin wird entfernt, der Essig-Äther mit kleinen Mengen Wasser ausgewaschen, und das Porphyrin wird mit etwa 10—20%iger Salzsäure extrahiert. Die Salzsäurelösung ist bei starker Koproporphyrinvermehrung deutlich rot gefärbt. Sie gibt die typischen Koproporphyrinstreifen bei der spektroskopischen Untersuchung oder unter dem ultravioletten Licht, besonders bei Vorschaltung eines Schwarzglasfilters, eine schöne starke rote Fluoreszenz. Diese letztere Methode ist besonders für den Nachweis kleinerer Porphyrinmengen vorzuziehen, da die Lösungen starke Fluoreszenzen auch bei ganz schwachen Koproporphyrinkonzentrationen geben.

g) *Uroporphyrin* unterscheidet sich vom Koproporphyrin dadurch, daß es im Essigäther nicht löslich ist und somit bei Ausschüttelung dort zurückbleibt. Zum Nachweis wird darum der Urinrückstand von obiger Bestimmung nochmals mit Essigäther ausgeschüttelt, um alles Koproporphyrin zu entfernen. Dann wird die Lösung mit HCl oder Na-Azetat bis zur Kongo-Grau-Färbung pH 3.2 angesäuert. Hierauf wird mit Äthylazetat ausgeschüttelt, die Lösung mit H₂O gewaschen und schließlich das Uroporphyrin mit 2 ccm 10—20%iger HCl extrahiert. Die Beobachtung erfolgt, wie oben, im Spektroskop.

h) Eine *halbquantitative Methode* zur Bestimmung von Koproporphyrinen geben Langen und Berg an: Zu 20 ccm Urin werden einige Tropfen Eisessig und 2 ccm Äther gegeben und die Ätherschicht im ultravioletten Licht unter Vorschaltung eines Wood'schen Filters beobachtet. Blaugrünliche Fluoreszenz bedeutet normaler P-Gehalt. Schwache bis starke Rotfluoreszenzen sind als pathologisch zu betrachten.

Bezüglich quantitativer Methoden muß auf die Spezialliteratur (Vannotti, Carrié, Waldenström) verwiesen werden.

Porphyrine werden normalerweise im Stuhl ausgeschieden. Sie stammen teilweise aus der Nahrung, teilweise werden sie aber auch

aus Blutabbaustoffen unter Mitwirkung von Darmbakterien gebildet. Im Urin finden sie sich gewöhnlich nur in Spuren.

Ausscheidung von Porphyrinen, die bis zu vielen Milligramm oder sogar Gramm pro Tag steigt im Urin, wird bei 3 klinischen Zuständen festgestellt (Rimington, Tandler und insbesondere Waldenström):

1. Kongenitale Porphyrie.
2. Akute idiopathische Porphyrie.
3. Porphyrie als Begleitsymptom bei gewissen Krankheiten und bei exogenen Intoxikationen.

Es ist nicht beabsichtigt, im Rahmen dieser Arbeit eine klinische Übersicht über die Porphyrien zu geben; es werden vielmehr nur kurz die wichtigsten Daten angeführt. Für alles weitere sei auf die Arbeiten von Vannotti und Waldenström verwiesen.

1. Die kongenitale Porphyrie

Bei dieser Krankheit handelt es sich um eine seltene Stoffwechselstörung. Sie kommt vor allem beim männlichen Individuum vor und wird bereits kurz nach der Geburt beobachtet. Sie hat rezessiven Charakter. Charakteristisch ist die dauernd sehr stark gesteigerte Ausscheidung von Koproporphyrin und Uroporphyrin, *insbesondere des Typs 1*; Typ 3 wird nur spurenweise ausgeschieden. Der Urin ist burgunderrot mit einem leicht braunen Einschlag. Auffällig ist die Photosensibilität der Haut und die neurotoxische Wirkung sowie die Pigmentablagerung (Typ 1) in Knochen und Zähnen. Die Patienten sind besonders lichtempfindlich und erreichen im allgemeinen nur ein mittleres Alter.

2. Die akute idiopathische Porphyrie

Sie vererbt sich dominant, kommt vor allem bei Frauen vor und tritt meist im dritten Lebensjahrzehnt zutage. Sie ist charakterisiert durch wiederholte Attacken von Porphyrie mit schweren abdominalen Schmerzen, Koliken, Erbrechen und Obstipation. Zusammenhänge mit der Menstruation werden beobachtet, auch tritt das Leiden häufig nach Geburten auf. Es können auch nervöse oder psychische Störungen auftreten. Neuritiden und Lähmungen sind nicht ungewöhnlich. Photosensibilität besteht nur in geringem Maße. Das ausgeschiedene Kopro- und Uroporphyrin gehört ganz dem Typ 3 an. Ablagerung in den Knochen oder Geweben kommt im Gegensatz zu der oben erwähnten Affektion nicht vor.

3. Symptomatische Porphyrie und nach exogenen Intoxikationen

Symptomatisch wird diese Porphyrie besonders bei *Leberfunktionsstörungen* (Ikterus, Leberzirrhose), dann bei *Pellagra*, bei *Intoxikationen* durch Medikamente, insbesondere durch Sulfonal, Trional, Barbitursäuren, Antipyreticis (Pyramidonderivate), Silenium, Zink, Phosphor, Blei, Quecksilber, Salvarsan und andere Arsenikate, dann durch Alkohol und Methylchlorid beobachtet. Außerdem gehört in diese Gruppe die Porphyrie durch Sulfonamide.

Die ausgeschiedenen Koproporphyrinmengen sind nie so hoch wie bei den beiden oben erwähnten Affektionen. Meistens gehört das Porphyrin der *Serie 3* an; Typ 1 wird nur ausnahmsweise ausgeschieden. Ebenso kommt Uroporphyrin nicht vor. Bei der Sulfonamid-Porphyrie nimmt man an, daß das Medikament die Katalase, die Oxydase und das Cytochrom C der Erythrozyten hemmt. Dadurch wird die Bildung von Methämoglobin begünstigt, und es kommt gleichzeitig bei entsprechender Disposition zu Porphyrinurie.

8. Das Myoglobin

Das Myoglobin oder Myochrom ist das Chromoproteid des Muskels. Es ist dem Hämoglobin so ähnlich, daß die beiden lange Zeit für identisch gehalten wurden, um so mehr, als das aus ihm hergestellte Hämin sich vom Hämin des Blutfarbstoffes nicht unterscheidet. Die Reindarstellung und Kristallisation des Myoglobins durch Theorell hat eine genaue Untersuchung dieses Chromoproteids ermöglicht und die Verschiedenheit von Hämoglobin endgültig festgelegt. Der Eisengehalt von 0,34—0,35% ist bei beiden derselbe, jedoch ergeben sich bei der Ultrazentrifugierung Unterschiede. Nach P o u l s o n hat Myoglobin ein Molekulargewicht von 17 600, also viermal weniger als das von Hämoglobin. Die Dissoziationskurve für O₂ ist hyperbolisch im Gegensatz zur sigmoiden Form für Hb. Wahrscheinlich ist die Globinkomponente des Myoglobins von derjenigen des Hämoglobins etwas verschieden.

Das Myoglobin unterscheidet sich in den Absorptionsbanden der Sauerstoffverbindung vom Hämoglobin. Letztere liegen bei 577 und 541,5 m μ , während sich diejenigen von Myoglobin bei 583 und 543 m μ finden. Der Abbau von Myoglobin erfolgt vorwiegend mit doppelter Ringsprengung, wobei Dipyrrole (Pentdyopent) entstehen. Der Farbstoff geht wegen des kleineren Molekulargewichtes viel leichter in den Urin über. Die Nierenschwelle liegt

schon bei 20 mg%. Bei Myoglobinurie ist der Urin dunkelbräunlich. Myoglobin kann spektrometrisch bestimmt werden. Klinisch wird Myoglobinurie beobachtet beim Crush-Syndrom, bei elektrischen Stromeinwirkungen, bei der Haffkrankheit und der Kreuzlähme der Pferde. (Neuere Literatur s. bei B i ö r c k.)

9. Hämosiderin

Hämosiderin wird als eisenhaltiges Abbauprodukt des Blutfarbstoffwechsels angesehen. Es handelt sich um ein eiweiß-, phosphor- und kalziumhaltiges, amorphes Pigment, welches eine positive Berlinerblaureaktion gibt. Über seine chemische Struktur ist nichts Genaues bekannt. Das Eisen ist in dreiwertiger Form gebunden und ist in einer Menge von 25—40% im Pigment enthalten.

Hämosiderin entsteht einerseits beim Blutabbau, andererseits ist es aber auch gelungen, durch übermäßige intravenöse Zufuhr von anorganischem Eisen eine Hämosiderinablagerung in den Speicherorganen zu erzwingen (P o s t e r n a k).

Die Bedingungen, unter welchen der Stoff im Organismus entsteht, sind nicht geklärt. Überhaupt ist es *sehr fraglich, ob Hämosiderin beim Gesunden physiologischerweise intermediär vorkommt*, oder ob es dafür noch einer speziellen Störung im Eisenstoffwechsel bedarf (P o s t e r n a k). Auf jeden Fall ist die Ansicht von E s t r e n und D a m a s h e k, welche glauben, daß Hämosiderin mit den grünen Chromoproteiden identisch sei, durch nichts begründet.

Dank der Arbeiten von G r a n i c k und M i c h a e l i s ist bekannt geworden, daß der normalerweise als Depoteisen funktionierende Stoff im *Ferritin* zu suchen ist. Dieses entsteht durch Anlagerung von Fe an den Eiweißteil, das *Apo ferritin*, und wird im RES bis zum Wiederbedarf thesauriert. Es ist nicht ausgeschlossen, daß das ganze Problem des Eisenstoffwechsels durch die Arbeiten von G r a n i c k auf eine neue Ebene gestellt wird.

Hämosiderin ist mit Ferritin nicht identisch. Eine vermehrte Hämosiderinbildung sehen wir besonders bei splenomegalen Leberzirrhosen und bei der dieser nahestehenden Pigmentzirrhose (Hämochromatose). Aber auch bei Perniciosa kommt es zu vermehrter Hämosiderinablagerung in den Speicherorganen Milz, Leber, Knochenmark und Haut. Bei beiden genannten Krankheiten ist der hämolytische Einschlag der Anämie bekannt. Bei experimenteller Pyridoxinmangelanämie (B_6) finden wir ebenfalls eine Hämosiderinämie (W i n t r o b e). Bei dieser Krankheit ist ein

hämolytischer Faktor bis heute nicht nachgewiesen, und es ist daher wahrscheinlich, daß die Hämosiderose hier durch einen Mangel oder eine Fehlsteuerung im Eisenstoffwechsel bedingt ist. Auch die Tatsache, daß eine Hämosiderinämie nur bei ganz bestimmten chronischen hämolytischen Anämien sich besonders auszeichnet (Cooleysche und Marchia-Fava-Anämie), macht es nicht unwahrscheinlich, daß das Phänomen durch eine zusätzliche Schädigung des Eisenstoffwechsels zustande kommt.

Nachweis des Hämosiderins im Urin: Der Urin wird zentrifugiert und das Sediment in eine Mischung von 5 ccm 2%igen Kalium-Ferrozinnanid und 5 ccm 1%iger eisenfreier Salzsäure gebracht. Nach 10 Minuten Stehen wird die Probe zentrifugiert. Blaue Hämosiderinkörner können mikroskopisch leicht festgestellt werden.

10. Hämfuscin

Hämfuscin, das auch als Abnutzungspigment bekannt ist, ist ebenfalls ein Stoff, welcher in Zusammenhang mit hämolytischen Vorgängen auftreten kann. So kommt er neben Melanin und Hämosiderin besonders reichlich bei der Pigmentzirrhose vor. Chemisch handelt es sich wahrscheinlich um einen dem Hämosiderin nahestehenden Körper, bei welchem das Eisen aber zweiwertig gefunden ist. Zum Nachweis des Stoffes bedarf es daher der Anwendung von Kaliumferrizyanid.

Die Mechanik der Hämolyse

Wie wir festgestellt haben, ist die Oberfläche der Erythrozyten aus verschiedenen Bausteinen zusammengesetzt. Hauptsächlich ist es Cholesterin, Kephalin und Eiweiß, das sich mosaikartig am Aufbau der Membran beteiligt. Die Verschiedenartigkeit der Bausteine legte es nahe, daran zu denken, daß hämolytische Prozesse nicht immer an denselben Körpern primär angreifen, sondern vielleicht zunächst einmal das Cholesterin, in einem andern Falle aber die Proteinbestandteile beeinträchtigen. Nachdem verschiedene Autoren sich schon früher mit der Frage der Art der Hämolyse auseinandergesetzt hatten, war es vor allem Wilbrandt, der sich in den letzten 10 Jahren intensiv mit diesem Problem beschäftigte. Durch eine indirekte Methode, nämlich durch die elektrische Messung der Lichtdurchlässigkeit von Erythrozytensuspensionen

sionen gelang es ihm, Resistenzkurven zu erhalten, bei denen es möglich war, Quellungsvorgänge der Erythrozyten abzugrenzen von Prozessen, bei denen der Hämoglobinaustritt aus der Zelle das lichtelektrische Verhalten der Suspensionen veränderte. Auf Grund dieser Resistenzkurven unterschied Wilbrandt drei verschiedene Arten von Hämolysen, nämlich:

1. *Die rein osmotische Hämolyse*, bei welcher sich die Erythrozyten so verhalten, wie wenn sie reine Elektrolytlösungen enthalten würden.
2. *Die kolloid-osmotische Hämolyse*, bei welcher das rein osmotische Geschehen durch die Anwesenheit von kolloiden Substanzen beeinträchtigt wird, wodurch die osmotische Schwellung nicht maximal ist, sondern es bereits vorher zum Austritt von Hämoglobin kommt.
3. *Die nichtosmotische Hämolyse*, bei welcher gar keine Schwellung der Erythrozyten festgestellt wird, sondern wo es auf rein chemischem Wege zu einem Herauslösen des Hämoglobins aus dem Erythrozyten kommt, welches ohne weitere Behinderung aus der Erythrozytenmembran ausfließt.

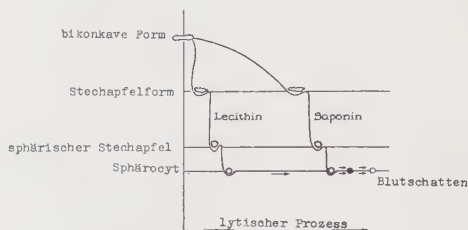
Wilbrandt hat sich große Mühe gegeben, eine Vielzahl von Hämolysinen zu untersuchen. Zunächst konnte er die schon früher von vielen Autoren geäußerte Ansicht bestätigen, daß jede osmotische Hämolyse dadurch eingeleitet wird, daß die normalerweise kationenundurchlässige *Erythrozytenmembran kationendurchlässig wird*, wobei Kalium aus der Zelle austritt und Natrium eintreten kann. Dann kommt es auf Grund des Donnan'schen Gesetzes zu einer Flüssigkeitsanreicherung im Innern des Erythrozyten und schließlich zur sogenannten osmotischen Hämolyse. Ganz reine osmotische Hämolysen sind in vivo nicht denkbar, da das Innere des Erythrozyten aus einem Eiweißgerüst besteht, das immer als Kolloid wirksam ist. Die bisherigen Untersuchungen haben gezeigt, daß der an sich denkbare Fall, wobei zunächst das Eiweißgerüst des Erythrozyten denaturiert wird und dann eine rein osmotische Hämolyse stattfindet, in praxi nicht vorkommt. Andererseits hat sich auch ergeben, daß die rein nichtosmotische Hämolyse mit größter Wahrscheinlichkeit sowohl experimentell als auch in vivo abzulehnen ist, indem das einfache Herauslösen von Hämoglobin durch Löcher in der Membran, die ihrerseits durch lipoidlösliche Substanzen, z. B. durch Alkohol oder Chloroform gefressen worden sind, ebenfalls nicht beobachtet wird. Alkohol und Chloroform scheinen nach neuesten Ereignissen eben wie viele andere Hämoly-

lysine zunächst das Eiweißgerüst anzugreifen und primär gar nicht die Lipide zu schädigen (P o n d e r). Auch die nichtosmotische Hämolyse, wie sie bei komplexen Systemen (Ambozeptor-Komplement) noch bis vor kurzem postuliert wurde, ist als kolloidosmotische Hämolyse anzusehen. Desgleichen verhält es sich mit den sogenannten bakteriellen Toxin-Hämolysen (*Bacterium perfringens*), von denen man früher ebenfalls meinte, daß sie nicht osmotischer Natur seien (P o n d e r).

Wilbrandt ist heute selbst der Ansicht, daß eine strikte, nichtosmotische Hämolyse ziemlich unwahrscheinlich ist. Daß die Erythrozytenmembran für Hämoglobin durchlässig wird, ohne vorher oder gleichzeitig allgemeine Kationenpermeabilität anzunehmen, gilt als ausgeschlossen. Die nichtosmotische Hämolyse im engeren Sinne hätte zur Voraussetzung, daß die Membran für das Molekül des Hämoglobins (68 000) so rasch und so hochgradig durchlässig wird, daß das Hämoglobin austritt, bevor die kleinen Kationen Zeit haben, einzudringen und die Zellen bis zum kritischen hämolytischen Volumen zu vergrößern. Wilbrandt glaubt heute aber doch noch, daß die Beibehaltung der Unterscheidung von nichtosmotischen, kolloidosmotischen und osmotischen Hämolysen empfehlenswert sei, da den Hämolyse-Typen verschiedene Angriffspunkte an der Membran zugrunde liegen.

Wir wissen nun, daß *fast ausnahmslos sämtliche biologischen und experimentellen Hämolysen kolloidosmotischer Natur sind* (P o n d e r, W i l b r a n d t). Dies bedeutet, daß der normale bikonkave Erythrozyt zunächst eine Veränderung zu einem *Sphärozyten* durchmacht, wobei er zwischenhinein *vorübergehend Stechapfelform* annimmt. Die Umwandlung der bikonkaven Zelle zum Sphärozyten geschieht ohne Volumänderung, d. h. die Zelle beginnt noch nicht zu quellen und der Prozeß ist im Prinzip reversibel. Wenn schon keine Volumänderung eintritt, so nimmt die Oberfläche beim Übergang in die Stechapfelform ab, und es entstehen Faltenbildungen an der Oberfläche, welche dem Stechapfel sein charakteristisches Aussehen geben. Hämoglobin tritt in dieser Phase noch keines aus. Die relative Zeit, welche durch verschiedene Hämolysine zur Umwandlung von der bikonkaven Zelle zur Stechapfelzelle und von dieser zum Sphärozyt und von diesem wiederum bis zur vollständigen Hämolyse benötigt wird, ist bei den verschiedenen Hämolysinen ganz verschieden. So z. B. verstreicht bei Zusatz von Saponin, Digitonin oder Seife eine relativ recht lange Zeit, bis die bikonkave Zelle in die Stechapfelform übergeht. Dann werden die Zellen aber rasch sphärisch und hämolysieren in ganz kurzer Zeit. Stellt man den gleichen Versuch aber

mit Lecithin, Kephalin oder gewissen Farbstoffen und Alkoholen an, so werden in sehr kurzer Zeit Sphärozyten beobachtet. Diese bleiben dann aber sehr lange bestehen, bis die eigentliche Hämolyse auftritt (P o n d e r). Wahrscheinlich ist es die sehr rasche



Darstellung der verschiedenen zeitlichen Verhältnisse je nach Art des Lysins. Man beachte, daß bei Lecithinzusatz rasch Stechapfelform und sofort darauf ein Sphärozyt entsteht, während es lange Zeit dauert, bis dieser Sphärozyt hämolyisiert. Im Gegensatz dazu verstreicht mit Saponin viel Zeit bis Stechapfelform entsteht, dann aber innerhalb kurzer Frist Übergang in Sphärozyten und Hämolyse (nach P o n d e r).

Umwandlung in Sphärozyten durch Lecithin, welche früheren Beobachtern entgangen ist, und welche darum annahm, daß diese Art von Hämolyse nicht osmotischer Natur sei.

Die einzig sichere Ausnahme, bei der es experimentell gelungen ist, Hämolyse herbeizuführen ohne daß die Veränderung zum Sphärozyten durchgemacht wird, betrifft die auf 4°C abgekühlten Erythrozyten der Ratte. Aus bestimmten Erwägungen heraus nimmt P o n d e r an, daß das Hämoglobin in dieser Zelle in einer sogenannten parakristallinen Form vorhanden sei und daß die Wirksamkeit des Kaliums im Innern der Zelle sehr gering werde, es also keine Tendenz habe, die Zellmembran nach außen zu durchwandern. Bei Zusatz irgendeines Hämolsins verlieren diese so präparierten Ratten-Erythrozyten das Hämoglobin in einer vollständig bikonkaven Form.

Beim Übergang des normalen Erythrozyten in einen Sphärozyt kommt es zunächst zu keiner Volumänderung; hingegen verkleinert sich die Oberfläche um 33%. Dies kann geschehen, indem sich die Membran verdickt oder dadurch, daß Moleküle von der Membranoberfläche in das umgebende Medium oder in das Zellinnere übertreten oder aber, daß eine Schrumpfung der Membran eintritt; welche von diesen drei Möglichkeiten tatsächlich in Funktion tritt, ist bis heute noch nicht geklärt (P o n d e r).

Wir haben gesehen, daß jeder Erythrozyt vor Beginn seiner Hämolyse aus der bikonkaven Form in die sphärische Form übergeht. Wenn er letztere erreicht hat, ist sein Volumen immer noch

dasselbe wie in der Ausgangsform. Er kann auch ohne weiteres wieder *in die bikonkave Form sich zurückverwandeln*. Wirkt das hämolytische Agens weiter ein, so beginnt der Erythrozyt zu quellen, und zwar wird die Membran zunächst für Kalium permeabel; dieses tritt aus der Zelle aus und dafür tritt Natrium in die Zelle ein. Mit dem Natrium wird auch Wasser aufgenommen. Das Volumen des Erythrozyten steigt weiter an, bis das sogenannte *kritische Volumen* erreicht ist, dann nennen wir den Erythrozyten *prolytisch*. Eine Reversibilität aus diesem Stadium heraus zur normalen bikonkaven Erythrozytenform ist wegen des bereits eingetretenen Ionenaustausches nun nicht mehr möglich. Es tritt Hämolyse ein, wobei der rote Blutfarbstoff aus der Zelle austritt. Dieser Vorgang wird im engeren Sinne als *Chromatolyse* bezeichnet. Das Zellgerüst des Erythrozyten bleibt erhalten und kann als *Blutschatten* mikroskopisch nachgewiesen werden. Werden auch die Blutschatten aufgelöst, so spricht man von *Stromatolyse*. Diese tritt meistens kurz nach Chromatolyse ein. Klinisch ist dieser Stromatolyse bis heute keine besondere Bedeutung beigemessen worden.

Die Quellungsvorgänge am Erythrozyten halten sich an bestimmte physikalische Gesetze. Wenn man annimmt, daß sich der Erythrozyt als sogenannter *idealer Osmometer* verhält, d. h. wenn man außer acht läßt, daß der Erythrozyteninhalt nicht als reine Elektrolytlösung aufgefaßt werden darf, so ändert sich das Zellvolumen in einer hypotonischen Lösung gemäß folgender Formel:

$$V = W \left(\frac{1}{T} - 1 \right) + 100$$

Dabei ist das V das neue Volumen, W der Wassergehalt der Zelle ausgedrückt in %, und der Tonus T ist das Verhältnis der Gefrierpunktserniedrigung zwischen dem neuen Suspensionsmilieu und dem Plasma. Da der Erythrozyt sich jedoch nicht als ideales Osmometer verhält, ist es nötig, daß der Formel noch ein Faktor R beigefügt wird:

$$V = R \cdot W \left(\frac{1}{T} - 1 \right) + 100 \text{ (Ponder)}$$

Wenn der Faktor R die Zahl 1,0 erreicht, so bedeutet dies, daß wir es mit einem idealen Osmometer zu tun haben. Der Faktor R liegt bei den menschlichen Erythrozyten jedoch immer unter 1 und trägt dabei der Tatsache Rechnung, daß die Schwellung des idealen Osmometers wegen des Eiweiß- und Salzgehaltes nicht erreicht wird und die Hämolyse schon vorher eintritt. Der Faktor R

wird jedoch auch durch das umgebende Milieu beeinflusst. So zeigt sich insbesondere, daß gerinnungshemmende Mittel wie Oxalat und Zitrat R bedeutend verkleinern, während Heparin und einfache Defibrinierung R nicht wesentlich vermindert. Daraus ergibt sich bereits, daß für klinische Versuche der Zusatz von Heparin oder eine Defibrinierung bedeutend physiologischer ist als die Anwendung von Oxalat oder Zitrat (P o n d e r). Menschliche Erythrozyten haben in hypotonischem Plasma bei Oxalatzusatz ein R, das nach P o n d e r ca. 0,6—0,8 beträgt. In heparinisierter physiologischer Kochsalzlösung beträgt R 0,95 bis ca. 1,0. In diesem Milieu verhalten sich die Erythrozyten also sozusagen wie vollständige Osmometer, d. h. ihr Eiweißgehalt kann vernachlässigt werden.

Wenn R sehr klein wird, tritt überhaupt keine Schwellung ein und Hämolyse erfolgt ohne Volumenänderungen der Erythrozyten. Dies ist der Fall bei den bereits erwähnten, auf 4° C abgekühlten Ratten-Erythrozyten, wenn sie in Zitrat aufbewahrt werden. Dann beträgt R nur 0,05 bis etwa 0,15 (P o n d e r).

Das *prolytische Stadium* der quellenden roten Blutzellen wird dann erreicht, wenn die *Oberfläche* der Zellen dieselbe geworden ist wie sie im Ausgangsstadium, also in der bikonkaven Form gewesen ist.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß von der bikonkaven Form zum Sphärozyt die Oberfläche um 33% abnimmt; beginnt in der Folge der Sphärozyt anzuschwellen, so steigt die Oberfläche wieder an. Wenn beispielsweise ein Kaninchen-Erythrozyt ein initiales Volumen von $60 \mu^3$ im isotonischen Plasma besitzt und seine Oberfläche $105 \mu^2$ beträgt, so würde die minimale Oberfläche bei dem genannten Volumen $75 \mu^2$ betragen. Wenn diese Zelle im hypotonischen Milieu zu schwellen beginnt, erreicht sie schließlich eine Oberfläche von $105 \mu^2$, welche dem Ausgangswert entspricht, jetzt aber ein Volumen von $100 \mu^3$ in sich schließt. Das Volumen beträgt nun gegenüber dem Ausgangswert 176% und konnte erreicht werden, ohne daß die Zelloberfläche irgendwie traumatisiert worden wäre. In diesem Falle bedeutet das Volumen $100 \mu^3$ oder 176% des Ausgangswertes, das «kritische Volumen» des Erythrozyten.

Aus diesen Betrachtungen geht ohne weiteres hervor, daß das *Ausmaß der möglichen Schwellung* ohne Vergrößerung der ursprünglichen Zelloberfläche *abhängig von der Ausgangsform des Erythrozyten ist*. Ist diese bereits kugelig, so kann die Zelle naturgemäß nur noch wenig anschwellen. Handelt es sich aber ursprünglich um einen Platozyt, so beträgt die mögliche Schwellung bis zur

Erreichung des kritischen Volumens aus den angegebenen Gründen mehr als 176%. Aus diesen Überlegungen heraus ist es leicht verständlich, daß Sphärozyten klinisch eine verminderte osmotische Resistenz haben, d. h. sie hämolysieren bereits bei höheren Salzkonzentrationen, während Plazozyten eine erhöhte Resistenz haben, d. h. sie hämolysieren erst bei niedrigeren Konzentrationen.

Die Frage, was für chemische oder physiko-chemische Kräfte bei der Hämolysen beteiligt sind, hat schon seit Jahren die Forscher beschäftigt. Die allgemeine Auffassung ging vor allem dahin, anzunehmen, daß bei der Hämolysen die *Oberflächenkräfte der Erythrozyten vermindert werden* und daß es dadurch den im Innern des Erythrozyten wirksamen Kräften möglich sei, das Hämoglobin zum Austritt zu bringen (Norris, Gough, Teitel, Bernhard). In einseitiger Weise wurde vermutet, daß die Hämolysen nur auf einer *Störung im Gleichgewicht von H- und OH-Ionen* mit einem Wechsel der Affinität des adsorbierten Kolloids beruhe (Fischer).

Ponder vertritt heute den Standpunkt, daß die gesamte Hämolysen-Frage *rein morphologisch gelöst werden kann*. Maßgebend ist für ihn die chemische Konstitution der Moleküle, welche die Oberfläche des Erythrozyten bilden, sowie diejenige des Hämolysins. Akzeleratoren oder Inhibitoren spielen prinzipiell dabei nur eine untergeordnete Rolle. Als Beispiel führt Ponder die Hämolysen mit Natrium-Tetradazylsulfat an. Er zeigt, daß das negativ geladene Anion dieses Moleküls sich mit dem positiven NH_3 des Kephaling der Erythrozyten verbindet. Der Schwanz des Hämolysins hängt dabei noch in der Umgebung, und die Verbindung mit dem Erythrozyten ist nur eine endständige. Wenn genügend Hämolysin-Moleküle an der Oberfläche des Erythrozyten angegriffen haben, beginnt die Umwandlung zum Sphärozyten. Der nächste Schritt besteht dann darin, daß die Karbonsäurekette von Kephaling sich mit derjenigen des Lysins verbindet, d. h. daß der Schwanz des Lysins in den Erythrozyten eindringt. Ist das geschehen, so ist der Prozeß irreversibel, und die bereits eingetretene Schwellung des Erythrozyten kann nicht mehr rückgängig gemacht werden. An Hand dieser beschriebenen Tetradazylsulfat-Hämolysen hat Ponder auch auf die quantitativen Momente hingewiesen, die diese Hämolysen begleiten.

Er konnte zeigen, daß z. B. $5 \cdot 10^6$ Moleküle des Hämolysins genügen, um eine Stechapfelform aus der bikonkaven Form herbeizuführen, 10^7 Moleküle führen zu einer stechapfelförmigen sphärischen Form und $3 \cdot 10^7$ Moleküle bewirken die Bildung eines Sphärozyten. Werden noch mehr Hämolysin-Moleküle zugegeben,

so genügen die Kräfte, die in der antisphärischen Substanz um den Erythrozyten lokalisiert sind, nicht mehr, um die Hämolyse aufzuhalten, und diese tritt nun in irreversibler Form ein, d. h. die vorher noch frei flottierenden Enden der Tetradezylsulfat-Moleküle durchdringen die Zellmembran und verbinden sich mit den entsprechenden Karbonsäureketten der Lezithine und Kephaline.

Man stellt sich vor, daß ähnliche Vorgänge, wie oben beschrieben, bei allen andern Hämolysen eintreten, wobei es jedoch nicht unbedingt nötig ist, daß Hämolysine von außen her zugeführt werden, sondern es kann der Fall eintreten, daß irgendwelche Schädigungen (z. B. Hitze, Schall, Bestrahlung) die Moleküle, welche am Membran-Aufbau teilnehmen, derart schädigen, daß chemische Verbindungen mit Hämolysinen, die normalerweise bereits im umgebenden Milieu vorkommen, eintreten können, die dann wiederum zur Einleitung der oben beschriebenen Vorgänge führen.

Stoffe, die experimentell oder biologisch als Hämolysine wirken können

Früher versuchte man, die verschiedenen Hämolysine nach ihrem Angriffspunkt am Erythrozyten, bzw. nach ihrem Hämolysemechanismus einzuteilen. Heute wissen wir, daß *es keine prinzipiell verschiedenartigen Hämolyseformen* gibt. Die verschiedenen Stoffe unterscheiden sich nur graduell durch die Art ihrer Hämolyse, d. h. die Erythrozyten schwellen mehr oder weniger stark an, bevor sie ihr Hämoglobin verlieren. Auf Grund dieser Feststellung empfiehlt sich heute eine Einteilung der Hämolysine nach ihrer chemischen oder biologischen Herkunft:

1. Anorganische Substanzen:

Destilliertes Wasser, hypotonische und hypertonische Salzlösungen, schwache Säuren, Alkalien, Schwermetallsalze und andere Schwermetallverbindungen.

2. Organische Substanzen:

Fettsäuren, Seifen, Äther, Chloroform, Aldehyde, Äthyl-, Amyl- und höhere Alkohole sowie deren Ester, Tuluolyendiamin, Kaliumzyanid.

3. Biologisch vorkommenden organische Substanzen:

Gallensäuren, Schlangengifte, Skorpiongift, Saponine, Aalserum.

4. Mikroben:

Bakteriengifte, Blutparasiten (Malaria usw.).

5. Spezifische Hämolyse:

Diese entstehen als Folge von Immunkörper-Reaktionen und wirken mit oder ohne Anwesenheit von Komplement.

6. Physikalische Faktoren:

Mechanische Schädigung der Erythrozyten infolge intravasaler Agglutination, Lädierbarkeit wegen abnormer Form, Wärme, Kälte, Einflüsse durch Strahlung wie Licht, Ultraviolettstrahlen, Röntgenstrahlen, Radiumstrahlen und durch Ultraschallwellen.

Meßunterlagen bei der experimentellen Hämolyse

Nach den Untersuchungen von Brooks kann die Geschwindigkeit der Hämolyse wie folgt ausgedrückt werden:

$$dx/dt = k (c - x) (S - x).$$

Dabei ist k eine Geschwindigkeitskonstante, c die initiale Menge von Lysin, S die initiale Menge von Zellbestandteilen und x die Menge des bei der Reaktion aufgebrauchten Lysins. Wenn die Menge der Zellbestandteile, welche in die Reaktion eingehen, im Vergleich zur initialen Menge des Lysins sehr groß ist, kann die Geschwindigkeitsgleichung vereinfacht folgendermaßen geschrieben werden:

$$dx/dt = kS (c - x).$$

Die Tatsache, daß die verschiedenen Erythrozyten eine verschiedenartige Resistenz haben, wird rechenmäßig durch Brooks dadurch in Berücksichtigung gezogen, daß er unter Resistenz diejenige Menge von Lysin x oder diejenige Menge von Zellbestandteilen versteht, die sich mit x kombiniert und die es braucht, um eine Zelle zur Hämolyse zu bringen. Auf Grund dieser Überlegungen kann man Variationskurven aufstellen, aus denen hervorgeht, wie viele Zellen prozentual in einer bestimmten hämolytischen Lösung in einer fixen Zeit hämolysiert sind. Diese Variationen sind in erster Linie bedingt durch die unterschiedliche Reaktion der anwesenden Erythrozyten, welche vornehmlich durch ihren verschiedenartigen physikalischen oder chemischen Aufbau gegeben ist.

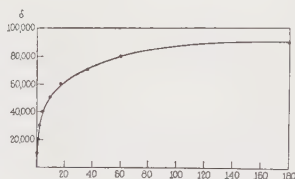
Mit Hilfe der mathematischen Berechnungen von Brooks und Ponder sind wir heute in der Lage, die experimentelle Hämolyse weitgehend auch von quantitativen Gesichtspunkten aus zu verfolgen.

Es gibt vor allem zwei Funktionen der exakten experimentellen Hämolyse-Forschung, die auch für die Klinik von großer Bedeutung sind:

1. Die Zeitverdünnungskurve (*Ponder*)

Diese Kurve drückt die Beziehung aus zwischen der Ausgangsverdünnung eines Lysins und der Zeit, die benötigt wird, um einen bestimmten Grad von Hämolyse (meist 100%) hervorzurufen. Eine typische Zeitverdünnungskurve ist diejenige von Saponin gegenüber menschlichen roten Blutzellen bei 25° C.

Hinsichtlich weiterer Details und Variationsmöglichkeiten der Zeitverdünnungskurve sei auf das Buch von *Ponder* aufmerksam gemacht. An dieser Stelle sei nur noch darauf hingewiesen, daß die Zeitverdünnungskurven, abgesehen von der Art des Hämolsins, in ihrer Form auch sehr stark von der Temperatur der Lösung abhängig sind.



Zeitverdünnungskurve (nach *Ponder*) von Saponin gegenüber roten Blutkörperchen (Erklärung siehe Text).

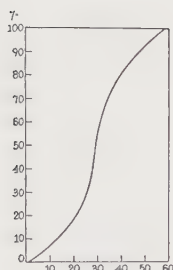
Ordinate: Lysin-Verdünnung.

Abszisse: Zeit in Minuten.

2. Die prozentuale Hämolysekurve (*Ponder*)

Diese Kurve drückt das Verhältnis zwischen der Zeit und der Zahl von hämolysierten roten Blutkörperchen bei einer konstanten Hämolsinverdünnung aus. Während man in der Zeitverdünnungskurve also feststellt, nach wie viel Minuten bei variablen Verdünnungen eine 100%ige Hämolyse eintritt, will man bei einer prozentualen Hämolysekurve errechnen, wieviel Prozent der vorhandenen Erythrozyten mit fortschreitender Zeit bei einer fest bleibenden Konzentration des Hämolsins hämolysiert werden.

Die prozentuale Hämolyse wird heute meist photometrisch oder photoelektrometrisch als Prozent der totalen Hämolyse gemessen, wofür verschiedene Methoden zur Verfügung stehen. Bei unseren eigenen Messungen haben wir uns immer der Methode von *Heilmeyer* bedient.

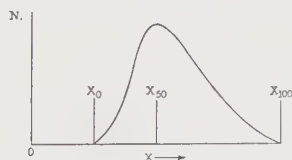


Prozentuale Hämolyse-Kurve für eine Wärme-Hämolyse bei 58° C (nach Gros).

Ordinate: Hämolyse in %.

Abszisse: Zeit in Minuten.

Zeitverdünnungs- und Prozentual-Hämolysekurven können kombiniert werden und ergeben dann die Verteilung der Resistenz. Diese Art von Kurven wird besonders in der Klinik angewandt. Sie werden gemeinhin *Resistenzkurven* genannt. Gemessen wird dabei die prozentuale Hämolyse bei verschiedenen Verdünnungen einer bestimmten Lösung innerhalb einer konstanten Zeit.



Variationskurve (nach Ponder), die Auskunft über den prozentualen Anteil von hämolysierten Erythrozyten bei einer zunehmenden Hämolysinmenge gibt.

N = Anzahl der Erythrozyten.

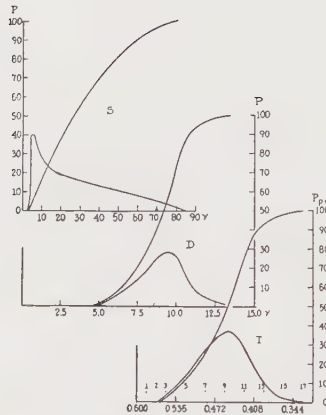
X = von links nach rechts zunehmende Hämolysinmenge.

X_0 = Beginn der Hämolyse bei einer gewissen minimalen Hämolysin-Konzentration (minimale Resistenz).

X_{100} = Totale Hämolyse (maximale Resistenz).

X_{50} = mittlere Resistenz (Hämolysin-Konzentration, bei welcher am meisten Erythrozyten hämolysieren).

Aus den erhaltenen Kurven kann man ersehen, bei welcher Konzentration die Großzahl der Erythrozyten hämolysiert wird. Selbstverständlich ersieht man auch den Beginn und das Ende der Hämolyse. Als Beispiele zeigen wir Resistenzkurven von Saponin, Digitonin und hypotonischer Kochsalzlösung.



Resistenz-Verteilungskurven (nach Ponder). Erklärung siehe Text.
P = prozentuale Hämolyse.
Abszisse: zunehmende Hämolysin-Konzentration, bzw. abnehmende Tonizität.
In jeder Figur ist eine Variations- und eine Summationskurve eingetragen.
S = Saponin.
D = Digitonin.
T = Hypotonische Kochsalzlösung.

Der Gipfel der Variationskurve gibt die mittlere Resistenz an, bzw. die Konzentration, bei welcher prozentual am meisten Zellen hämolysiert werden. Man beachte die verschiedenartige Lage der mittleren Resistenz im Ablauf der Kurve.

Weiteres zur Kinetik der Hämolyse

1. Die prolytische Phase

Diese beginnt vom Moment des Zusatzes des Lysins und dauert bis zum Moment, bei welchem die Hämolyse beginnt. Etwa $\frac{1}{10}$ des zugesetzten Hämolysins wird durch antihämolytische Substanzen, die um die Erythrozyten herum angeordnet sind, sofort unwirksam gemacht. Ein weiteres Drittel des Hämolysins wird vernichtet während der Umwandlung in die prolytische Phase. Während der prolytischen Phase geht der Erythrozyt von der bikonkaven in die sphärische Form über, er verliert Kalium und nimmt dafür Natrium auf. Die Volumenzunahme ist nicht bei allen Hämolysinen eine gleichartige. Wir wissen heute, daß in der prolytischen Phase bereits Kalium aus der Zelle austritt (Ponder). Natrium dringt in ungefähr gleich großer Menge in die Zelle ein, um den Platz von Kalium einzunehmen. Immerhin ist die Natriummenge, die in die Zelle hineingeht, etwas größer. Normalerweise ist die rote Blutzelle offenbar aber nur für sehr geringe Kaliummengen permeabel. Die Ansicht, daß die Kationen-Imper-

meabilität der Erythrozyten eine Funktion ihrer Membran ist, ist heute schon weitgehend verlassen. Es wird vielmehr angenommen, daß diese Eigenschaft spezifisch durch die kolloidale Struktur der gesamten Oberfläche und des Innern des Erythrozyten bedingt ist.

2. Die lytische Phase

Sie dauert vom Moment, bei welchem die am wenigsten resistente Zelle zu hämolysieren beginnt bis zu demjenigen, bei dem die am meisten resistente Zelle hämolysiert. Hinsichtlich der einzelnen Zellen ist die Phase gegeben durch den Austritt des Hämoglobins und anderen intrazellulären Materials aus den Blutkörperchen. Sie dauert je nachdem von einem Bruchteil einer Sekunde bis zu 10 Sekunden und ist abhängig von der Lysinkonzentration und von der Art des Hämolysins. Nach Austritt des Hämoglobins bleibt eine geringe Menge von Hämoglobin im Stroma des Erythrozyten gefangen. Diese Menge bedingt, daß die Hb-Konzentration innerhalb des Erythrozyten immer noch größer ist als außerhalb desselben. Nach Austritt des Hämoglobins (*Chromolyse*) bleiben die sogenannten Blutschatten zurück. Diese haben meistens sphäroide Form, nur bei Hämolysen durch hypotonische Lösungen nehmen die Schatten sofort wieder diskoidale Form an. Auf die Hämolysen (*Chromolyse*) folgt die *stromato-lytische Phase*. Diese dauert vom Moment der vollständigen Chromatolyse bis zur vollständigen Auflösung des Stromas. Der Stromatolyse wurde experimentell und klinisch bisher keine besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

Zusammenfassend stellen wir heute fest, daß die Theorien, nach welchen bei der Hämolysen prinzipiell eine primär kationenimpermeable Membran kationenpermeabel gemacht wird, worauf Schwellung und Farbstoffaustritt erfolgt, nicht mehr haltbar ist; dies insbesondere auch im Hinblick auf Untersuchungen mit radioaktivem Kalium, wobei festgestellt wurde, daß dieses schon unter normalen Bedingungen vom Plasma in den Erythrozyten und umgekehrt wandert (Dean, Noonan, Haeger und Fenn).

Verzögerung und Beschleunigung der Hämolysen

Fast jede Substanz ist in der Lage, eine experimentelle Hämolysen entweder zu verzögern oder zu beschleunigen. Ransom fand als erster 1901 die Verzögerung der Hämolysen durch Cholesterin, und Bayer stellte 1907 fest, daß die Serumproteine verzögernd auf jede Hämolysen einwirken.

A. Die Verzögerung der Hämolyse durch Plasma und Serum

Es sind vor allem Cholesterin, Serumglobulin, Lecithin und Serumalbumin, die als Plasmabestandteile verzögernd wirken können. Ihre Wirksamkeit ist nach P o n d e r aber von folgenden Faktoren abhängig:

1. der Art des Hämolsins,
2. der initialen Konzentration des Hämolsins,
3. vom pH des Milieus,
4. von der Temperatur,
5. von der Reihenfolge, in welcher die verschiedenen Komponenten zugesetzt werden,
6. von der Kontaktzeit zwischen den verschiedenen Komponenten,
7. von der Zahl der zugesetzten Erythrozyten,
8. von der Art der zugesetzten Erythrozyten,
9. von der Menge des verzögernden Agens.

Von besonderer Wichtigkeit ist insbesondere die *Reihenfolge*, in welcher die verschiedenen Komponenten zugesetzt werden (Punkt 5). P o n d e r konnte z. B. vollständige Hämolyse beobachten:

1. Lysin + Kochsalz + Zellen in 16 Sekunden
2. Lysin + Inhibitor + Zellen in 35 Sekunden
3. Zellen + Inhibitor + Lysin in 7 Sekunden

Wie das verzögernde Agens im Plasma genau wirkt, ist nicht bekannt. Wahrscheinlich ist aber, daß es direkt mit den Hämolsinen in Verbindung tritt und diese daran hindert, an die Zelle heranzutreten.

B. Beschleunigung und Verzögerung, hervorgerufen durch Elektrolyte und Nichtelektrolyte

Besonders bekannt als verzögernde Substanzen sind isoosmotische Lösungen von Zucker. Der genaue Mechanismus dieser Inhibitoren ist noch nicht bekannt. Es ist aber denkbar, daß die Zellmembran irgendwie durch sie verändert wird (D a v s o n 1939). Man kann sich vorstellen, daß infolge der Anwesenheit von Zucker OH-Ionen aus der umgebenden Flüssigkeit anstatt Cl- oder HCO₃-Ionen in das Innere der Zelle eintreten. Dann kann der pH im Innern steigen. Wenn er gegen die alkalische Seite verschoben wird, sinkt der innere osmotische Druck der Zelle, diese verkleinert ihr Volumen, und es entsteht eine vermehrte Resistenz gegen hypotonische Lösungen.

Elektrolyte können ganz verschieden auf die Hämolyse einwirken. Die gleichen Elektrolyte können auf menschliche und tierische Erythrozyten gegenteilige Wirkung ausüben. Es ist besonders Gordon, der sich intensiv mit diesem Problem auseinandergesetzt hat. Für die Klinik haben seine Untersuchungen aber keine besondere Bedeutung erlangt.

Veränderungen der pH: Damit haben sich vor allem Bodansky, Gordon, Osborn, Ponder und Seifter beschäftigt. Eine Richtung des Effektes der pH scheint wahrscheinlich auf die Oberfläche der Erythrozyten einzuwirken und drückt sich in Veränderung der Agglutination, der Stabilität der Suspensionen und der elektrophoretischen Eigenschaften aus. Eine zweite Wirkung der pH geht auf das Hämolsin, dessen Eigenschaften ebenfalls verändert werden können. Gordon fand z. B., daß zwischen einem pH von 6,0 und 9,0 im Falle von Saponin und zwischen pH 6,0 und 8,1 im Falle von Natriumtaurocholat und zwischen pH 4,1 und 6,0 im Falle von Natriumglykocholat eine Verzögerung eintritt, wenn man die Geschwindigkeit der Hämolyse vergleicht mit derjenigen bei pH von 6,0. Die Komplexität des Einflusses von pH ist so groß, daß es unmöglich ist, bestimmte Gesetzmäßigkeiten festzuhalten (Ponder). In sehr sauren oder sehr alkalischen Systemen tritt anstatt Verzögerung eine Beschleunigung der Hämolyse auf. Bei der Saponinhämolyse z. B. beobachtet man diese bei einem pH von 4,0 und darunter und bei einem solchen von 9,5 und darüber; bei Natriumtaurocholat unter 4,5 und über 9,0; aber nur dann, wenn das Lysin sehr verdünnt ist.

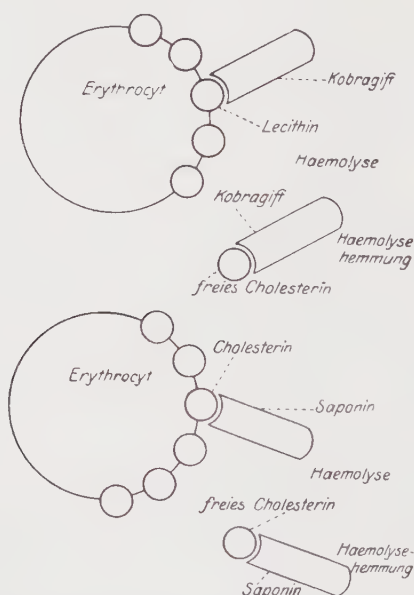
Klinisch experimentell hat in letzter Zeit Dacie die optimale Aktivität hinsichtlich der pH bei Marchiafava-Anämie, bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie und bei anderweitig erworbenen Hämolsinen untersucht. Er konnte zeigen, daß die Kurven sich nicht decken, sondern verschieden sind.

Temperatureinflüsse. Man hat beobachtet, daß die experimentelle Saponinhämolyse durch Erwärmung der verzögernden Mittel weniger stark verlangsamt wird. Andererseits wird die Beschleunigung der Saponinhämolyse z. B. durch Benzol, Indol, Alkohol bei Erwärmung ebenfalls verzögert (Ponder).

C. Chemische Struktur der Hämolsine und ihre Beziehung zur Beschleunigung und Verzögerung der Hämolyse

Bodansky hat 1928 gezeigt, daß die hämolytische Aktivität der gesättigten Fettsäuren in folgender Reihenfolge zunimmt: Essigsäure, Propionsäure, Butyronsäure, Isobutyronsäure, Iso-

valeriansäure usw. Die Halogen-Derivate der Fettsäuren sind bedeutend aktiver als die Fettsäuren selbst, wahrscheinlich weil sie stärker dissoziiert sind. Die Oxydation von 3 Hydroxylgruppen der Cholsäure z. B. reduziert die hämolytische Aktivität des Körpers bedeutend. Geradkettige Alkohole, besonders solche höherer Natur und solche, welche an Sulfate gebunden sind, wirken hochgradig hämolytisch. Die hämolytische Wirkung steigt mit der Anzahl der C-Atome. Die Hämolyse verzögernden Agenzien in ihrer Relation zur chemischen Struktur wurden ebenfalls von P o n d e r untersucht. Dies geschah besonders mit Cholesterin und ähnlichen Körpern. Bei der Kobragift-Hämolyse nimmt man an, daß im Serum anwesendes Cholesterin das Kobragift bindet und es daran hindert, an den Erythrozyten, bzw. an das Lecithin desselben heranzutreten (siehe Abbildung). Die Anwesenheit von Cholesterin im



Darstellung der Verzögerung von Kobragift-Hämolyse durch Plasma-Cholesterin (oben). Hemmung der Saponin-Hämolyse durch Plasma-Cholesterin (unten). (Nach B u r m e i s t e r.)

Plasma gilt allgemein als Schutzstoff gegenüber irgendeiner Hämolyse, insbesondere soll dadurch auch Saponin gebunden werden (P a s u c c i). Es wird die Verminderung des Serumcholesterins bei der Perniciosa mindestens teilweise mit der erhöhten Hämolyse

bei dieser Krankheit begründet. Eine Lezithinvermehrung im Plasma soll anderseits zahlreiche hämolytische Vorgänge aktivieren.

Einer Erwähnung bedürfen noch die *Ambozeptor-Komplementsysteme*, weil sie klinisch von großer Bedeutung sind. Dabei wirkt der Ambozeptor als Sensibilisator und das Komplement als Hämolytin. Einleuchtend ist, daß bei Sinken der Komplement-Aktivität oder bei Komplementschwund die Hämolyse naturgemäß zurückgeht.

Reversion der Hämolyse

Unter Reversion der Hämolyse versteht man die Erscheinung, daß das aus dem Blutkörperchen *ausgetretene Hämoglobin wieder in das Stroma zurückgeht*, ohne daß dabei eine Denaturierung stattgefunden hat. Man hat nämlich beobachtet, daß ein hämolytisches System, welches lackfarben ist, durch Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung wieder deckfarben wurde. Daraus schloß man, daß das Hämoglobin aus der Lösung wieder durch die Membran in die roten Blutkörperchen zurückgeflossen sei. Es waren besonders Brinkman, Szent-Györgyi und Starlinger, welche die Reversibilität der Hämolyse für bewiesen erachteten. Mit der Beobachtung des Deckfarbenwerdens des Blutes zusammen sah man aber auch, daß die Stromaringe mikroskopisch wieder bikonkave Form annahmen, und man glaubte darum, daß die Erythrozyten auch physiologisch wieder ihre frühere Funktion übernehmen. Starlinger und Strasser haben sogar quantitativ feststellen wollen, daß bis zu 41% des ausgetretenen Hämoglobins beim menschlichen Erythrozyten wieder zurückgebunden werden kann.

Heute wissen wir, daß alle diese Beobachtungen auf einer Täuschung beruhen. *Eine eigentliche Reversibilität der Hämolyse besteht nicht.* Bei Zusatz von isotonischer Kochsalzlösung zu einem hämolytischen System schrumpfen bereits gequollene, aber noch nicht hämolysierte Erythrozyten wieder, nehmen bikonkave Gestalt an und sind tatsächlich morphologisch und physiologisch wieder normale Erythrozyten. Diese Zellen hatten aber nie ihr Hämoglobin verloren. Blutschatten, die bereits ihr Hämoglobin abgegeben hatten, können ebenfalls wieder schrumpfen und bikonkave Form annehmen. Da wir wissen, daß die Stromazellen ihr Hämoglobin nie ganz 100%ig verlieren, kommt es bei dieser sekundären Schrumpfung zu einer relativen Hämoglobinanreicherung gegenüber der Umgebung, was unter Umständen als Reversibilität der Hämolyse gedeutet werden kann.

Ponder hat experimentelle Versuche unternommen, indem

er aus einer hochkonzentrierten Hämolsinlösung das Hämoglobin in Erythrozytenschatten hineindiffundieren lassen wollte. Trotz sehr hoher Konzentration der umgebenden Lösung gelang das Experiment nur teilweise, so daß auch daraus der Schluß gezogen werden darf, daß physiologisch eine Reversibilität der Hämolyse unter keinen Umständen in Frage kommt. Das Deckfarbenwerden des hämolysierten Blutes durch Zusatz von Kochsalzlösung beruht nachgewiesenermaßen auf optischen Erscheinungen und hat nichts mit dem Wiedereintreten von Hämoglobin in die Erythrozyten zu tun. *Nicht zu verwechseln mit der Reversibilität der Hämolyse ist die Rückwandlung von Sphärozyten zu bikonkaven Zellen.* Dieser Vorgang ist experimentell durchaus möglich. Man geht dabei so vor, daß man zu einer Gruppe von Sphärozyten, die man z. B. durch Zusatz von Lezithin zu gewaschenen roten Blutkörperchen erzeugt hat, 20fach mit Kochsalzlösung verdünnte Plasmalösung zufügt. Dann kann die Rückbildung zu bikonkaven Erythrozyten beobachtet werden. Man stellt sich dabei vor, daß das die Sphärozytose bewirkende Hämolsin nur lose mit der Erythrozytenoberflächenstruktur in Verbindung steht, chemisch vielleicht im Sinne einer End-zu-End-Verbindung. Diese kann leicht wieder gelöst werden, und die Veränderungen, die an der Oberfläche des roten Blutkörperchens eingetreten sind, sind wieder reversibel. *Ist aber einmal der prolytische Sphärozyt gebildet und ist es bereits zu einem gewissen Austritt von Kalium aus der Zelle gekommen, so sind die Veränderungen nicht mehr rückbildbar.* Versuche, das die Sphärozyten bildende Agens von den Erythrozyten wegzunehmen, resultieren dann umgekehrt in vollständiger Hämolyse. Erzeugt man in einer Erythrozyten-Aufschwemmung durch Lezithinzugabe Sphärozyten, so können diese durch eine Reihe von Substanzen wieder zu normalen bikonkaven Erythrozyten zurückgeführt werden. Solche Körper sind Chloroform, Äther, gewisse Alkohole, Benzol und seine Derivate. Alle diese Stoffe verbinden sich einerseits mit dem in Lösung vorhandenen Lezithin und machen dies unschädlich, auf der andern Seite haften sie wahrscheinlich direkt an der Erythrozytenoberfläche. Sie wirken also in doppelter Weise normalisierend. Es kann aber auch der Fall eintreten, daß die genannten reversierenden Substanzen selbst mit der Erythrozytenmembran in Verbindung treten und nach einiger Zeit ihrerseits hämolysierend wirken. Dies ist z. B. der Fall, wenn Natriumtaurochlorat zu einer durch Lezithin erzeugten Sphärozytenaufschwemmung zugefügt wird. Das Gallensalz entfernt dabei das Lezithin von der Erythrozytenoberfläche, wahrscheinlich durch Bildung eines Komplexes, und die Zelle nimmt ihre normale Form

wieder an. Später reagiert aber das Cholat seinerseits mit den Komponenten der Zelloberfläche, und die sphärische Form erscheint zum zweiten Mal. Es kommt zur Bildung von prolytischen Sphärozyten und zu Hämolyse (Ponder). Gelegentlich gelingt es dann durch Zugabe von Plasma, welches eine ganz spezielle Stellung unter den reversierenden Substanzen einnimmt, nochmals eine Rückbildung der Sphärozyten zu erzielen. Es ist offenbar das Serumalbumin im Plasma, dem die reversierende Eigenschaft zukommt, und zwar interessanterweise ohne Rücksicht auf die Natur der ursprünglichen Substanz, welche die Hämolyse primär eingeleitet hat.

Der Hämoglobingehalt der Stromazellen

Die Frage des Hämoglobingehaltes der Stromazellen ist eng verknüpft mit derjenigen, *ob die Hämolyse dem Alles- oder Nichts-Gesetz folgt*. Praktisch ist zu untersuchen, ob ein prolytischer Sphärozyt, der beginnt, sein Hämoglobin zu verlieren, dasselbe ganz verliert oder ob die Konzentration im Innern der Stromata noch etwas höher bleibt als in der umgebenden Flüssigkeit. Die Untersuchungen von Dienes, Rusnzyak, Brooks und Barron scheinen gezeigt zu haben, daß die Erythrozyten tatsächlich ihr gesamtes Hämoglobin verlieren. Die Methoden, die zum Nachweis dieser Tatsache angewandt wurden, waren jedoch indirekte und offenbar nicht sehr genau. Heute wissen wir, *daß die Hämolyse nicht dem Alles- oder Nichts-Gesetz folgt*, indem die Hämoglobinkonzentration im restierenden Blutschatten eine etwas höhere ist als in der umgebenden hämolysierten Flüssigkeit. Ponder hat 1942 nachgewiesen, daß ein gewisser Teil von Hämoglobin mit dem Stroma offenbar so eng verbunden ist, daß er nicht in das umgebende Milieu abgegeben wird. Er nannte dieses Hämoglobin das *Surplus-Hämoglobin*. Mit einer andern Methodik ist Wilbrandt 1945 ebenfalls zum Schluß gekommen, daß die Hämolyse nicht dem Alles- oder Nichts-Gesetz folgen kann, sondern daß ein Teil des Hämoglobins im Stroma zurückbehalten wird. Selbstverständlich ist der im Stroma zurückbehaltene Anteil von Hämoglobin quantitativ äußerst gering. Stellt man in praxi in einem Milieu eine partielle Hämolyse fest, so beruht diese nicht auf einem gleichmäßigen Hb-Rückstand in allen Erythrozyten, sondern nach wie vor darauf, daß ein Teil der Erythrozyten hämolysiert und ein anderer Teil nicht hämolysiert, d. h. noch als Sphärozyten oder sogar als bikonkave Erythrozyten im vollständigen Besitze ihres Hämoglobins geblieben sind.

Formveränderungen der Stromata

Im Moment, wenn die Erythrozyten ihr Hämoglobin abgegeben haben, haben die Blutschatten sphärische Form. Manchmal sind sie auch eingebuchtet. Im hypotonischen Medium werden sie sofort nach Hämoglobinaustritt wieder bikonkav oder sogar diskoid. Im allgemeinen haben die Blutschatten die Tendenz, wieder die Form der ursprünglichen roten Blutzellen anzunehmen.

Die Stromatolyse

Diese Phase besteht in der *fortgesetzten Reaktion des Lysins mit den Bestandteilen des Stromas*. Die Aktion beginnt unmittelbar nachdem die Zelle hämolysiert ist. Wir wissen, daß für die Stromatolyse relativ große Mengen von Lysin benötigt werden. Stroma-Komponenten lösen sich unter der Einwirkung der Hämolysen langsam auf. *Einzig in hypotonischem Milieu verhalten sie sich anders*. Nach Austritt des Hämoglobins nehmen sie sofort wieder bikonkave Form an und können diese über längere Zeit unverändert beibehalten. Die Rückwandlung der sphärischen Schatten in diskoiden Formen deutet darauf hin, daß die Strukturelemente des Erythrozyten gewisse *elastische Eigenschaften* mit der Tendenz haben, ihre frühere Form wenn möglich wieder anzunehmen. Wenn diese Strukturelemente durch stärker einwirkende Hämolysine in beträchtlichem Maße geschädigt sind, können sie allerdings diese elastischen Eigenschaften verlieren. Am wenigsten scheint dies — wie ausgeführt — bei Hämolysen im hypotonischen Milieu der Fall zu sein.

Die Lokalisation des Blutabbaus im Körper

Aschoff hat festgestellt, daß das reticuloendotheliale System in hervorragendem Maße an dem Abbau der Erythrozyten beteiligt ist. Er fand besonders, daß *in der Milz* eine ausgesprochene Bilirubinbildung stattfindet. Auch van den Bergh, Gaensslen sowie Heilmeyer stellten fest, daß das Milzvenenblut bedeutend bilirubinreicher ist als dasjenige der Milzarterie. Daß die Milz als «Friedhof der Erythrozyten» anzusprechen ist, darüber besteht kein Zweifel. Erythrozyten, die durch Alter, Trauma oder

besondere Einwirkungen geschädigt worden sind, werden durch die Reticuloendothelzellen phagozytiert. In beträchtlichem Ausmaß geht dieser Vorgang aber auch in dem RES der *Leber* vor sich (*Moser*). Dabei werden *Bilirubin* und *Eisen* frei und gelangen in die Blutbahn. Die Reticuloendothelzellen sind jedoch offenbar nur in der Lage, einen bestimmten und relativ kleinen Teil von Hämoglobin zu Bilirubin abzubauen. Wenn das Erythrozytenangebot diese Grenze übersteigt, oder ein starker Zerfall der Erythrozyten in der Gefäßbahn eintritt, kommt es zu einem Ansteigen des freien Hämoglobins im Blutserum, das sofort in *Methämalbumin* und Globin übergeführt wird. Die Auffassung, daß die Milz als Grabstätte der Erythrozyten anzusehen ist, bedeutet jedoch nicht unbedingt, daß die Zellen in diesem Organ primär geschädigt werden. Es scheint nämlich, daß vor allem *vorgeschädigte Zellen* den phagozytierenden Einflüssen des RES ausgesetzt sind. Inwiefern und wo diese Vorschädigung stattfindet, darüber wird zurzeit immer noch diskutiert. In erster Linie sind es die relativ *alten Zellen*, d. h. solche, die sich der 100-Tage-Grenze nähern, die in der Milz zurückgehalten werden. Der *mechanischen Vorschädigung* (*Shen, Ham und Castle*) in besonders engen Stromgebieten der Blutbahn wird in letzter Zeit vermehrte Bedeutung beigemessen. An allen Orten im Körper, wo der Blutfluß relativ langsam ist und es zu einer gewissen *Stase* kommt, wird die Hämolysebereitschaft der Erythrozyten ebenfalls gefördert. Eine solche Stase tritt ebenfalls in der Milz ein, und die Zellen des RES haben während dieser Zeit Gelegenheit, ihre phagozytierenden und hämolysierenden Eigenschaften einwirken zu lassen. Beobachtungen haben jedoch ergeben, daß das Liegenbleiben des Blutes auch in anderen Organen, so z. B. in Varizen, genügt, um Hämolysen einzuleiten. Während der Stase besteht die Möglichkeit, daß auch gewisse Enzyme, insbesondere das von *Bergenheim* und *Fahraeus* festgestellte *Lysolecithin*, das besonders im reticuloendothelialen System gebildet wird, auf die Erythrozyten einwirkt und die Hämolysebereitschaft steigert. *Miller* und Mitarbeiter haben gefunden, daß Entfernung der Milz aus Gründen, welche nichts mit einer Hämolyse zu tun haben (Milzruptur usw.), zu einer Verringerung des Blutabbaus führt, was durch den Wegfall eines Großteils des RES bedingt ist. Auf Grund von Hunde-Experimenten glaubt *Singer* jedoch, dieser Auffassung entgegenzutreten zu können, doch bedürfen diese Arbeiten einer Bestätigung.

Während bei pathologischen Prozessen die *intravasale Hämolyse* mit Sicherheit beobachtet wird, wurde lange Zeit angenommen, daß eine solche unter physiologischen Umständen nicht ein-

tritt. Heute wissen wir, daß die Hämolyse auch innerhalb der Gefäßbahn physiologischerweise vorkommt oder zum mindesten eingeleitet wird. Diese besteht in der Umwandlung der bikonkaven zur sphärischen Erythrozytenform oder sogar im beginnenden Abbau des Hämoglobins im Innern der Zelle. Er beginnt durch das Nachlassen des *Katalaseschutzes*, womit die oxydative Ringspaltung des Hämoglobinmoleküls im Innern des noch intakten roten Blutkörperchens einsetzt. Ob — abgesehen von der normalen Alterung, der mechanischen Traumatisierung und der Stase — beim normalen Menschen noch spezifische *Hämolsine* im Blut kreisen, steht noch zur Diskussion. Aus experimentellen Beobachtungen könnte man an die Einwirkung der Gallensäuren denken, doch sind entsprechende Befunde in vivo noch nicht erhoben worden. Dabei müssen übrigens auch *antihämolytisch wirkende Stoffe* mit in Berücksichtigung gezogen werden. Einzig *Johnson* und Mitarbeiter haben festgestellt, daß *lipämisches Serum* besonders im Anschluß an fettreiche Mahlzeiten auch Erythrozyten von Gesunden hämolyisiert.

Normalerweise beträgt der indirekte Bilirubingehalt des Serums nicht über 0,6—0,8 mg%. Freies Hämoglobin ist nur spurenweise (bis ca. 5 mg%) nachweisbar. Mindestens teilweise handelt es sich dabei um Methämalbumin. Steigt das freie Hämoglobin im Serum auf über 150 mg% an, so kommt es zum Durchtritt des Farbstoffes durch die Nieren, d. h. zur *Hämoglobinurie*. Wenn diese einmal eingesetzt hat, so kann nachträglich der Serumspiegel von Hämoglobin bis auf 30—40 mg sinken, ohne daß Hämoglobinurie zum Verschwinden kommt. Entgegen der alten Ansicht von *Rosenbach* und *Rosin* steht heute fest, daß *jede Hämoglobinurie durch eine Hämoglobinämie bedingt ist. Eine Ausnahme hiervon macht einzig die Hämoglobinurie bei Nephritis*, welche organgebunden zu sein scheint. *Mumme* hat außerdem durch mechanische Reizung bei Nierenbeckensondierung eine erhebliche Verstärkung von Hämoglobinurie festgestellt. Da bei diesen Beobachtungen eine Hämoglobinämie fehlt, muß bei den Hämoglobinurien im Anschluß oder Verlauf einer Nierenerkrankung der Ort der Hämolyse in den Nieren selbst liegen. Der Mechanismus dafür ist jedoch noch völlig unklar. In den Nieren scheinen auf jeden Fall starke oxydative Kräfte vorhanden zu sein, die nachgewiesenermaßen sogar eine doppelte Ringspaltung, d. h. die *Pentdyopentbildung* aus dem Hämoglobin begünstigen (*Bingold*).

Abgesehen von den genannten Ausnahmefällen, ergeben sich *Bilirubinämie*, *Hämoglobinämie* und *Methämalbuminämie* bei hämolytischen Prozessen je nach dem quantitativen Ausmaß des

Blutabbaues und sind nicht von prinzipiell unterschiedlicher Bedeutung. Vor allem ist es deshalb pathophysiologisch eigentlich nicht richtig, die Hämoglobinurien von Hämoglobinämien scharf abtrennen zu wollen, wie dies heute vielfach noch in Lehrbüchern geschieht. Hämoglobinurien sind gewöhnlich nur als Symptom einer Hämoglobinämie anzusprechen. Ebenso wenig sind Hämolyse mit Bilirubinämie, Hämoglobinämie oder Methämalbuminämie qualitativ scharf zu unterscheiden. Auf Grund dieser Erkenntnisse klassifiziert Fairley die hämolytischen Anämien je nach ihrer Schwere in solche mit:

1. Hämoglobinämie, Methämalbuminämie und Hyperbilirubinämie (schwere Formen),
2. Methämalbuminämie und Hyperbilirubinämie (mittlere Formen),
3. Hyperbilirubinämie allein (leichte Formen).

Dazu ist zu bemerken, daß es aber doch bestimmte Noxen gibt, die *vorzugsweise* zunächst das Fe im Hb oxydieren, also zu Methämoglobinbildung führen, während andere in erster Linie über eine Membranschädigung eine Hämoglobinämie begünstigen! Selbstverständlich wird in ersterem Fall daneben auch noch Hb frei, so gut wie in letzterem Fall ein Teil des Hb zu Methämoglobin oxydiert wird.

Klinische Manifestationen der Hämolyse

Allgemeines

Am einfachsten wäre es, jede Form von Hämolyse und jeden pathologischen Blutabbau im Serum durch *Messung der entsprechenden Farbstoffe* festzustellen. Leider ist dies nicht möglich, da sowohl Hämoglobin als auch Bilirubin und pathologische Abbauprodukte, besonders bei nicht sehr intensiven Hämolyse, *sehr rasch aus dem Blut entfernt werden*. Neben der direkten Farbstoffbestimmung ist man darum in vielen Fällen auf indirekte Methoden zur Bestimmung einer gesteigerten Hämolyse angewiesen. Alle zur Verfügung stehenden Mittel der Klinik werden kurz beschrieben:

Hämoglobinbestimmung im Blutserum

Für die *kleinen in Frage kommenden Hämoglobinmengen* eignet sich die Hämoglobinbestimmungsmethode nach *Wuhsien*, die auf der grünen Farbreaktion des Benzidins mit Hämoglobin beruht; sie wird wie folgt angewandt:

«1. 2 g Benzidin in 20 ccm Eisessig (redest. oder puriss.) lösen (unter heissem Wasser), abkühlen lassen, 0,5 Tierkohle zusetzen, schütteln, 15 Min. stehen lassen, filtrieren (etwa 14 Tage haltbar).

2. Wasserstoffsuperoxyd 3%.

3. Essigsäure verd. (1 Vol. Eisessig + 4 Vol. H₂O). Ausführung: Das Serum muß mit physiol. Kochsalzlösung verdünnt werden; wenn es hellgelb ist, 1 : 10, wenn es hämolisiert ist, 1 : 20 bis 1 : 500. In einem 25er Zylinder gibt man 2 ccm Benzidinlösung + 0,1 oder 0,5 ccm Serumverdünnung. Mit Aqua dest. auf 3 ccm ergänzen. Dazu 1 ccm 3%ige H₂O schütteln, 15 Min. stehen lassen. Auffüllen mit verd. Essigsäure. Ablesen im Stufenphotometer mit Filter S 43 (violett).

Leerwert: 2 ccm Benzidinlösung, 1 ccm Aqua dest., 1 ccm Wasserstoffsuperoxyd, schütteln, auffüllen. Mit diesem Leerwert werden die Vollversuche photometriert.

Ausrechnung: Abgelesenen Wert nachsehen auf der Eichkurve, gibt Hb. Verdünnung berechnen. Durch 1000 dividieren gibt mg, mal 100 gibt mg% Hb.

$$\begin{array}{l} \text{Beispiel: Verdünnung } 1 : 10 \\ \text{angewandte ccm } 0,5 \\ \text{abgelesen im Photometer } 54 \\ \text{gibt Hb. } 6,2 \\ \hline 6,2 \cdot 100 \cdot 10 : 2 \\ \hline 1000 \end{array} = 12,4 \text{ mg\% Hb.}»$$

Mit der genannten Bestimmungsmethode ergaben sich bei Gesunden und Kranken folgende Werte:

Normalfälle, Hb. mg%

R. O.	8,2	B. E.	5,0
M. E.	2,4	B. P.	8,8
H. O.	2,2	M. K.	9,6
B. S.	6,2	H. P.	4,8

Blutkrankheiten

W. E.	Anaemia perniciosa	decompensata	45,0
W. E.	»	in Retic.-Krise	13,0
W. E.	»	später	16,0
G. E.	»	behandelt	4,2
W. E.	»	behandelt	4,8
S. B.	»	behandelt	8,8
R. V.	»	unbehandelt	7,0
R. V.	»	behandelt	5,8
E. H.	»	unbehandelt	4,4
E. H.	»	behandelt	5,8
E. H.	»	später	3,4
M. A.	»	behandelt	2,1
M. M.	»	behandelt	8,8
M. M.	»	später	8,6

M. M.	Anaemia perniciosa	1/2 Jahr später	Rückfall	25,0
M. M.	»	1 Monat später	nach Nikotinamid	20,0
M. M.	»	1 »	» Eisen	10,8
M. M.	»	1 »	» B-Komplex	5,0
M. M.	»	1 »	» Leber	7,0
B. A.	»	unbehandelt		5,8
K. G.	»	dekompensiert		28,0
K. G.	»	nach B-Komplex		5,0
G. A.	»	behandelt		5,0
G. A.	»	später		7,0
G. L.	Konst. hämolyt. Ikterus	unmittelbar nach Splenektomie		10,4
G. L.	»	»	später	3,1
H. A.	»	»	kompensiert	4,0
R. P.	»	»	in Krise	21,0
G. A.	»	»	in Krise	29,0
G. R.	»	»	kompensiert	8,8
M. J.	Achyl. Anämie			5,0
K. K.	Blutungsanämie			8,2
C. H.	Leberzirrhose			8,0
E. J.	Erworbenener akuter hämolytischer Ikterus }			7,2
	Typus Lederer im abgelaufenen Stadium }			
B. A.	Typus Lederer im abgelaufenen Stadium			5,6
K. M.	Akute toxische Hämolyse durch Pyrogallol			87,0
B. H.	Haemoglobinuria nocturna Marchiafava			35,0
B. H.	Haemoglobinuria nocturna Marchiafava, später			80,0
S. F.	Haemoglobinuria nocturna Marchiafava			43,0
S. F.	Haemoglobinuria nocturna Marchiafava, später			51,0

Aus der Aufstellung ergeben sich *Normalwerte von 1—10 mg% Hb.* Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß nach unseren Untersuchungen neben Hb durch diese Methode auch Methämalbumin erfaßt wird. Von 6 unbehandelten *perniziösen Anämien* zeigten 3 normale Hb.-Zahlen, während 3 andere deutlich *erhöhte Werte* zeigten. Worauf diese Unterschiede zurückzuführen sind, ist nicht klar, immerhin ist bemerkenswert, daß die 8 Kranken mit erhöhter Hämoglobinämie (bzw. Methämalbuminämie) therapeutisch alle auf Leberpräparate ausgesprochen schlecht reagierten, Monate zur Kompensation benötigten; 2 davon sprachen auf Becocym (B₂-Komplex) in bezug auf Rückgang des Hb. im Serum an, nachdem Leberpräparate den Blutbefund nur unbefriedigend besserten. Erfolgreich behandelte Perniciosa zeigten im Serum stets normalen Hb-Spiegel (11 Fälle).

Leberzirrhosen, achylische und Blutungsanämien haben kein erhöhtes Hb im Serum.

Beim *konstitutionellen hämolytischen Ikterus* ist das Hb im Serum nur während einer Krise faßbar erhöht, sonst ist es normal (3 Fälle).

Naturgemäß zeigen *akute toxische Hämolysen* schon makroskopisch Hämoglobinämie. Stark erhöhte Werte zeigten 2 Kranke mit *nächtlicher Hämoglobinurie*, Typus Marchiafava.

Hämoglobin wird im Urin am besten mit der *Benzidin-Reaktion* nachgewiesen, wobei jedoch darauf zu achten ist, daß im Sediment keine Erythrozyten nachweisbar sind. Nur dann darf mit Sicherheit eine Hämoglobinurie angenommen werden.

Für andere Zwecke, insbesondere bei der Bestimmung der prozentualen Hämolyse und größeren Hb-Mengen, haben wir nach der *stufenphotometrischen Methode von Heilmeyer* mit reduziertem Hb gearbeitet. Sie eignet sich sehr gut für Hb-Bestimmungen im Blut, und nach *Lemberg* und *Legge* kommt sie in der Genauigkeit nahe an die gasanalytischen Methoden heran. Wir prüfen zur Zeit, ob eine analoge Methode mit Oxyhämoglobin noch genauer arbeitet. Daß die HCl-Hämatin-Bestimmungen für exaktere Messungen nicht in Frage kommen, ist selbstverständlich.

Bilirubin

Bilirubin, das durch hämolytische Prozesse entsteht, ist immer zunächst ein indirektes Bilirubin. Es wird am besten nach der bekannten Methode von *Hijmans van den Bergh*, modifiziert nach *Jendrassik* und *Czjke*, bestimmt.

Zu 2 ccm Serum oder Plasma werden im Reagenzglas 0,5 ccm Koffeinelösung und 1,0 ccm Diazogemisch und nach genau 5—10 Minuten 6,7 ccm 98%iger Alkohol hinzugefügt. Es wird gut durchgeschüttelt und mehrfach durch Schleicher-Schüll-Filter Nr. 589 III oder 602 filtriert, bis die Lösung klar durchläuft. Zu 4 ccm des klaren Filtrates werden 0,4 ccm konz. HCl gegeben, gut durchgeschüttelt und sofort im Zeißschen Stufenphotometer mit Filter S 57 bei Verwendung von 10 mm Schichtdicke gegen Alkohol gemessen. Bei höherem Bilirubingehalt verwendet man eine geringere Schichtdicke. Bei kleinem Gehalt ist mit doppelten Mengen zu arbeiten und mit 20 oder 30 mm Schichtdicke zu photometrieren.

Berechnung: $\text{mg\% Bilirubin} = E \times 5,06$ (für 10 mm Schichtdicke)
E = Extinktion
Faktor A = 5,06.

Lösungen:

1. Diazo I: 5 g Sulfanilsäure + 1,5 ccm konz. HCl ad 1000 ccm.
2. Diazo II: 0,5%ige Natriumnitritlösung (NaNO_2).
Unmittelbar vor Gebrauch wird ein Gemisch von 10 ccm Diazo I mit 0,2 ccm Diazo II hergestellt.
3. Coffein-Natriumbenzoicum-gesättigte, ca. 50%ige wässrige Lösung.
4. Alkohol 96%ig.

Der normale Bilirubingehalt des Serums geht bis 1,0 mg%. Durch Nahrungsaufnahme steigt er etwas an. Es gibt Leute, die ohne jedes Zeichen einer Erkrankung dauernd einen erhöhten Bilirubinspiegel im Blut aufweisen (siehe Seite 276). Beim Neugeborenen ist die Hyperbilirubinämie die Regel. Sie kann sich gelegentlich zum Ikterus neonatorum verstärken. Auch in der

Schwangerschaft findet man häufig einen leicht erhöhten Bilirubinspiegel.

Der qualitative Nachweis von direktem Bilirubin geschieht folgendermaßen:

«In 3 kleine Reagenzgläser gibt man 0,25 ccm des zu untersuchenden Serums und fügt in die beiden ersten 0,2 ccm Diazoreagens. Bei Vorhandensein von «direktem» Bilirubin tritt innerhalb $\frac{1}{2}$ Minute Rotfärbung auf (Lepchne unterscheidet die *prompte Reaktion*, die sofort auftritt, die *zweiphasisch prompte*, die im Laufe von 1—3 Minuten noch an Intensität zunimmt, die *zweiphasisch verzögerte*, die sofort nur eine Spur von Rotfärbung aufweist und erst nach 1—3 Minuten an Intensität zunimmt, und die *verzögerte Reaktion*, die erst nach 1—3 Minuten einsetzt).

Zur Ausführung der ‚indirekten Reaktion‘ fügt man in das 2. Röhrchen noch 0,5 ccm 96%igen Alkohol hinzu. Beim Normalserum tritt nur eine Spur von rötlichvioletter Verfärbung auf, während bei reichlichem Vorhandensein von indirektem Bilirubin die Farbe sehr intensiv wird. Negative direkte und positive indirekte Reaktion beweisen das Vorhandensein von ‚indirektem‘ Bilirubin.»

Von *selteneren Abbauprodukten* muß *Hämatin*, *Methämoglobin*, *Methämalbumin* sowie *Sulfhämoglobin* erwähnt werden. Wir haben auf Seite 52 ausgeführt, daß *Hämatin* sowie *Methämoglobin* im Serum gewöhnlich nicht vorkommen und daß es sich im Gegensatz zu früheren Auffassungen dabei fast immer das von Fairley entdeckte *Methämalbumin* handelt. Nachweis siehe Seite 51; Nachweis von *Sulfhämoglobin* Seite 53.

Urobilinkörper in Stuhl und Urin

Bei vermehrtem Blutabbau ist durchwegs der Urobilingehalt in Stuhl und Urin erhöht. Man weiß heute, daß es sich dabei nach Baumgaertel nicht um das eigentliche Urobilin IXa, sondern vorwiegend um Sterkobilin handelt. Urobilin IXa sowie Sterkobilin werden beide gemeinsam durch die Ehrlich'sche Aldehyd-Reaktion erfaßt. Diese wird wie folgt ausgeführt: das Reagens besteht aus 2 g Paramethylaminobenzaldehyd, gelöst in 100 ccm 20-prozentiger Salzsäure.

Zu 10 ccm Urin wird 1 ccm Reagens zugesetzt und beobachtet, ob die rote Farbe in der Kälte sofort oder innerhalb von 5 Minuten erscheint. Wenn dies der Fall ist, spricht dies für das Vorhandensein von Urobilinogenen.

Weil Urobilinogen, bzw. Sterkobilinogen bei Oxydation an der Luft sofort weiter oxydiert wird, soll frischer Urin für diese Probe verwendet werden. Wir müssen jedoch wissen, daß die Ehrlich'sche Probe für Urobilinogen nicht spezifisch ist, sondern, daß auch andere Pyrrolverbindungen eine Rotfärbung hervorrufen können. (Näheres siehe bei Stich.)

Bekannt ist auch die Schlesingersche Probe für Urobilin:

Dabei werden zunächst Gallenfarbstoffe durch Zusatz von 2 ccm 10%iger Kalziumchloridlösung zu 10 ccm Urin und Filtration desselben entfernt. Eventuell noch anwesendes Urobilinogen wird durch Zusatz von 1—2 Tropfen Lugolscher Lösung zum Filtrat zu Urobilin oxydiert. Dann werden 10 ccm Schlesinger-Reagens zum Filtrat zugesetzt, nochmals filtriert und der Lösung erlaubt, 1—2 Stunden zu stehen (Schlesinger-Reagens besteht aus 4 g Zinkazetat auf 100 ccm 95%igen Äthylalkohol. Wenn Urobilin vorhanden ist, entsteht eine grüne Fluoreszenz, die besonders gegenüber dunklem Hintergrund sichtbar wird.

Auch die Schlesingersche Probe ist, wie die Aldehydprobe, nicht unbedingt für Urobilin spezifisch, indem auch andere in Zersetzung begriffene Pyrrolverbindungen eine Fluoreszenz geben.

Quantitativ wird das Urobilin, bzw. das *Sterkobilin* im Stuhl nach Heilmeyer bestimmt, indem die Farbstoffe mit dem Mohrschen Salz in ihren Leukoverbindungen übergeführt werden und dann mit dem Ehrlichschen Dimethylaminobenzaldehyd in das rot gefärbte Kondensationsprodukt verwandelt werden. Die Methode, die eine meßbare Grundlage für den quantitativen Blutabbau gibt, wird nach Heilmeyer wie folgt ausgeführt:

«5 g gut durchmischter Stuhl werden mit 50 ccm aqua dest. in einer Porzellanschale sorgfältig verrührt und unter dauerndem Weiterrühren mit 50 ccm einer 16%igen, frisch zubereiteten Mohrschen Salzlösung und 50 ccm 12%iger Natronlauge versetzt und sofort in einen genau 150 ccm fassenden Standzylinder mit breitem abgeschliffenem Rand eingefüllt und mit dazu passender abgeschliffener Glasscheibe luftblasenfrei verschlossen und mindestens 6 Stunden an einem dunkeln Ort aufgestellt. Danach wird rasch in ein braunes Gefäß abfiltriert. 4 ccm des klaren Filtrates werden sofort mit 2 ccm Eisessig angesäuert und mit 20 ccm Äther 100mal durchgeschüttelt. Von dem Ätherextrakt werden 10 ccm in einen trockenen Scheidetrichter gebracht und mit einer Messerspitze Dimethylaminobenzaldehyd und 10 Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt und 1½ Minuten durchgeschüttelt. Danach wird je nach der Intensität der Farbstoffbildung mehr oder weniger Wasser zugesetzt und mit 3 ccm gesättigter, chemisch reiner Natriumazetatlösung versetzt. Die gebildete rote Farbstofflösung läßt man absitzen und gießt sie in einem Meßzylinder ab. Spuren zurückbleibenden roten Farbstoffes werden nochmals mit etwas Wasser aufgenommen und mit der ersten Portion vereinigt. Dieselbe Prozedur wird dann nochmals mit 5 Tropfen Salzsäure, Wasser und 1.5 ccm Natriumazetatlösung wiederholt und die erhaltene Farbstofflösung mit dem ersten Auszug vereinigt. Das schließlich erhaltene Endvolumen wird abgelesen; nach guter Durchmischung wird eine Probe davon in einem Absorptionsgefäß von geeigneter Schichtdicke im Zeißschen Stufenphotometer unter Verwendung von Filter S53 photometriert. Die erhaltene Extinktion wird auf 1 cm Schichtdicke umgerechnet. Berechnungsbeispiel: Stuhlgewicht 187 g; 5 g Stuhl auf 150 ccm Reduktionsflüssigkeit: Verdünnung 30fach (v_1). 4 ccm Filtrat auf 20 ccm Ätherextrakt: Verdünnung 5fach (v_2). 10 ccm Ätherextrakt auf beispielsweise 16 ccm Endvolumen: Verdünnung 1.6fach (v_3). Extinktion für 1 cm Schicht sei 0.30. Die Gesamturobilinmenge im Gesamtstuhl berechnet sich dann nach der Formel:

$$v_1 \cdot v_2 \cdot v_3 \cdot e \cdot \text{konst. (1,36. Stuhlmenge in Dezikilogramm)}.$$

Im gewählten Beispiel also:

$$30 \cdot 5 \cdot 1,6 \cdot 0,3 \cdot 1,36 \cdot 1,87 = 185 \text{ mg.}$$

Wegen der Ungleichmäßigkeit der Stuhlabletzung wird die Urobilinausscheidung am besten für eine 8—10tägige Periode unter Einhaltung gleicher Kost bestimmt und daraus der tägliche Durchschnittswert berechnet.

Die quantitative Urobilinbestimmung im Harn erfolgt im Prinzip nach derselben Methode. Es werden 100 ccm Harn mit 25 ccm einer 16%igen frischen Mohrschen Salzlösung und 25 ccm 12%iger Natronlauge (Reihenfolge ist wichtig!) in den 150 ccm fassenden Standzylinder gebracht und wie oben weiterbehandelt. Zur Extraktion verwendet man je nach der zu erwartenden Urobilinmenge 20—50 ccm Filtrat und 40 ccm Äther mit der halben Menge Eisessig. Bei Emulsionsbildung wird so lange Eisessig zugegeben, bis diese verschwindet. Die Berechnung erfolgt sinngemäß nach der oben angegebenen Formel, wobei die Harnmenge in Dezilitern einzusetzen ist.»

Nach Heilmeyer und Oetzel beträgt der Durchschnittswert beim Gesunden ca. 100—150 mg Urobilinausscheidung pro Tag. Wir konnten diese Werte im allgemeinen bestätigen. Bei der Messung der Sterkobilinausscheidung und Aufstellung von Bilanzen müssen wir uns immerhin merken, daß ein Teil der Farbstoffe vom Darm aus möglicherweise zum Zwecke einer *Resynthese* rückresorbiert wird. Auch die im Stuhl auftretenden Mesobilifuscine (Dipyrrole) werden durch die Reaktion nicht erfaßt und müssen in der Bilanzierung hinzugerechnet werden (Duesberg).

Das Verhältnis von Harnurobin zu Stuhlurobin wurde von Heilmeyer als *Urobilinquotient* bezeichnet und beträgt normalerweise ca. 1%. Eine Steigerung wird auf eine Leberfunktionsstörung bezogen. Durch die Möglichkeit, im Urin Sterkobilin von Urobilin zu unterscheiden (s. Seite 43), verliert dieser Index an Bedeutung. Der «hämolytische» oder «*Urobilinmauserungsindex*» dagegen gibt das Verhältnis der Gesamturobinmenge im Stuhl und Urin pro 100 g zirkulierendes Hb an und beträgt beim Gesunden 10—21 mg pro Tag (Heilmeyer, Miller).

Das Serumeisen Heilmeyers

Von Vannotti und anderen wurde nachgewiesen, daß das Serumeisen bei hämolytischen Prozessen im allgemeinen erhöht ist. Dies ist durchaus verständlich, wenn wir uns überlegen, daß das aus dem Häm stammende Eisen über den Blutweg in die Eisendepots im RES, im Knochenmark und in der Darmwand transportiert werden muß. Wir wissen, daß das Serumeisen Heilmeyers nur eine mobile Eisenfraktion (mit 6 n HCl) umfaßt und uns deshalb keinen absoluten Überblick über das im Körper vorhandene Hämoglobin- und Nichthämoglobineisen gibt. Das Serumeisen ist bei allen chronischen hämolytischen Prozessen erhöht, insbesondere beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus, bei erworbenen Formen von chronischem hämolytischem Ikterus, dann auch bei begleitenden hämolytischen Prozessen wie bei der Anæmia perniciosa. In Differentialdiagnose tritt die Serumeisenerhöhung bei dieser Krankheit insbesondere mit derjenigen bei Leber-

zirrrose und bei Hämochromatose. Bei akuten, plötzlich eintretenden hämolytischen Prozessen ist das Serumeisen nicht sofort erhöht, sondern das Phänomen hinkt einige Stunden der akuten Hämolyse nach (Vannotti).

Das Serumeisen Heilmeyers wird wie folgt bestimmt:

«2 ccm Serum werden in ein Erlenmeyerkölbchen abpipettiert. Hierzu gibt man 1 ccm 6 n-Salzsäure, schüttelt gut um und läßt diesen Ansatz 10 Minuten stehen. Danach gibt man 2 ccm 20%ige Trichloressigsäure zu, läßt weitere 10 Minuten nach Umschütteln stehen und filtriert dann durch ein eisenfreies Filter. Nun wird 1 ccm des Filtrates nach Zusatz von 1 Tropfen 1%iger alkoholischer Lösung von Paranitrophenol mit 20%igem Ammoniak neutralisiert und mit $n/2$ H_2SO_4 angesäuert (in letzter Zeit verwendet Heilmeyer $n/2$ HCl zur Ansäuerung). Nun wird 1 Tropfen einer 2%igen Hydrochinonlösung, dazu 1 Tropfen einer 1%igen Lösung von Orthophenanthrolin-Chlorhydrat zugefügt und die Entwicklung der Farbe abgewartet (ca. 30 Minuten). Das Endvolumen ist genau abzumessen. Dann wird die Absorption im Pulfrichschen oder Leifophotometer mit dem Filter 510 in den Küvetten von 5 cm Schichtdicke gelesen. Bei jeder Bestimmung ist eine Blindwertprobe unter Verwendung von 2 ccm eisenfreien Aqua bidest. an Stelle des Serums anzusetzen. Die Berechnung der Ablesung am Photometer geschieht nach folgender Formel:

$(K_s \cdot V_s \cdot K_b \cdot V_b) \times 1250 = \text{Gamma-Eisen in 100 ccm Serum.}$

K_s = Extinktionskoeffizient der zu bestimmenden Phenanthrolin-Eisenlösung.

V_s = Endvolumen der zu bestimmenden Eisenlösung.

K_b = Extinktionskoeffizient des Blindwertansatzes.

V_b = Endvolumen des Blindwertansatzes.»

Das leicht abspaltbare Eisen Barkans

Barkans hat das Verdienst, im Blute auf eine andere Eisenfraktion, die nicht dem Hämoglobin angehört, hingewiesen zu haben. Das mit 1,2% HCl leicht abspaltbare Eisen gehört, soweit wir wissen, den *grünen Chromoproteiden*, die als Zwischenprodukte beim Hämoglobinabbau auftreten, bevor Bilirubin entsteht, an. Bei diesen Farbstoffen, die von verschiedenen Autoren mit verschiedenen Namen belegt sind (siehe Seite 40), ist der Porphyrinring bereits oxydativ gesprengt; das Eisen aber noch in 2- oder 3wertiger Form vorhanden, und ebenso besteht noch eine Bindung an den Globinanteil, welcher noch echt vorhanden ist oder aber bereits in denaturierter Form vorliegt. Aus den beschriebenen Komplexen ist es möglich, das Eisen durch verdünnte Salzsäure leicht abzuspalten und quantitativ zu bestimmen. Verständlich ist, daß dieses Eisen beim Hämoglobinabbau aus den Blutkörperchen mit dem Farbstoff austritt und — mindestens vorübergehend — auch im Plasma faßbar ist.

Die Bestimmung nach Barkans geschieht folgendermaßen:

a) «Für das Serum und das Plasma: Man pipettiert 2 ccm Serum oder Plasma in ein kleines Zentrifugenglas. Es werden 1,0 cm 1,2%iges HCl beigegeben, eine Stunde bei einer Temperatur von 15–20 Grad stehengelassen. Dann

fügt man 1,0 ccm 20%ige Trichloressigsäure bei und läßt es während einer Stunde bei 15—20° C stehen. Zentrifugieren, dekantieren (oder mittels «Schwarzbandfilter Nr. 589 Schleicher & Schüll von 5 cm Durchmesser» filtrieren).

b) Für das Blut: Das Blut wird defibriert und durch 5fache Verdünnung mit Aqua dest. hämolysiert. Zu 1,5—2 ccm der Blutlösung fügt man die Hälfte des Volumens 1,2% HCl bei und läßt es 16—24 Stunden im Brutschrank stehen. Dann werden 1,0 ccm 20%ige Trichloressigsäure beigefügt und 1 Stunde ruhen gelassen. Zentrifugieren und dekantieren, oder filtrieren.

Dann geht man in gleicher Weise für das Blut, das Plasma oder das Serum vor. 1 ccm der dekantierten Flüssigkeit oder des Filtrates wird in ein mit Glasstopfen versehenes Reagenzglas gebracht. Darauf fügt man 1,0 ccm einer 10%igen Ammonium-Rhodanatlösung und 1,0 ccm Peroxydäther bei. Die Reagenzgläser werden sofort verschlossen und ein- bis zweimal umgedreht. Man läßt die Gase entweichen, indem man den Stopfen wegnimmt und das Reagenzglas dann wieder rasch verschließt. Nach Stehenlassen von 10 Minuten kehrt man die verschlossenen Gläser 10mal um. Wenn die Ätherschicht vom Rest der Lösung gut getrennt ist, wird das zu bestimmende Reagenzglas in eine Test-Skala gebracht, zwischen diejenigen zwei Reagenzgläser, denen es in bezug auf Farbintensität am nächsten kommt. Die Vergleichslösungen werden im Augenblick der Analyse an Hand einer Eichlösung von dreiwertigem Eisen mit bekanntem Fe-Gehalt bereitet; in mit Glasstopfen versehene Reagenzgläser bringt man Eisenlösungen steigender bekannter Konzentration, dann Ammonium-Rhodanat und Peroxyd-Äther in gleichen Verhältnissen wie bei den zu bestimmenden Lösungen. Wegen der Verdünnungen müssen die erhaltenen Werte für das Serum und das Plasma verdoppelt und die für das Blut erhaltenen Werte mit 10 multipliziert werden.»

Wir selbst haben uns eine Eichkurve für das Zeißsche Stufenphotometer hergestellt. Bei der Berechnung der Werte für das Vollblut haben wir, um genaue Vergleiche zu haben, bei Anämien stets auf einen Hämatokritwert von 40% gerechnet.

Vannotti kommt das Verdienst zu, vor allem nachgewiesen zu haben, daß das Barkan-Eisen bei *experimentellen Hämolysen im Plasma vermehrt ist*, bevor eine Erhöhung des Serum-eisens Heilmeyers nachzuweisen ist. Aber auch letztere Fraktion erfaßt, wie Heilmeyer selbst zugibt, nicht das gesamte an Eiweiß gebundene Transporteisen, das durch Veraschung gewonnen werden muß.

Besonders rasch kann eine Hämolysen in ihrem Beginn erfaßt werden, wenn man das Barkan-Eisen *in den Erythrozyten* selbst bestimmt.

Eigene Untersuchungen an *Seren* von 70 Gesunden und Blutkranken verschiedener Art ergaben dabei keine Resultate, welche für die klinische Erfassung der Hämolysen von Bedeutung sein könnten. Es ist dies auch ohne weiteres verständlich, wenn man sich klar macht, daß bei der Eisenbestimmung nach Barkan mit 1,2% HCl neben dem aus den Erythrozyten stammenden Eisen auch ein Teil des Transporteisens erfaßt wird, welches in seiner Höhe seinerseits durch ganz verschiedene Faktoren (Resorption, Mobilisation, Verbrauch) bestimmt ist, wobei das aus den roten Blutkörperchen stammende Eisen auf Grund unserer klinischen Ergebnisse nur einen Bruchteil darstellt, der auch bei relativ hohen

Werten nicht genügt, um ihn diagnostisch als Zeichen von Hämolyse erfassen zu lassen.

Demgegenüber müßte es scheinen, daß die Bestimmung des B a r k a n - Eisens in den Erythrozyten viel eher Aufschlüsse für eine Hämolyse geben müßte. Wir haben auch in dieser Richtung Untersuchungen ausgeführt und im Vollblut folgende Werte erhalten:

Normalpersonen (Beispiele)

K. R.	1240 $\gamma\%$
W. M.	1680 $\gamma\%$
W. J.	2280 $\gamma\%$
R. F.	2160 $\gamma\%$
O. M.	1660 $\gamma\%$
S. F.	2480 $\gamma\%$

Die Normalwerte schwanken somit zwischen 1000 und 2500 $\gamma\%$.

Perniziöse Anämie

a) dekompensiert

R. E.	1160 $\gamma\%$
S. M.	2800 $\gamma\%$
B. L.	1760 $\gamma\%$
C. M.	420 $\gamma\%$

b) kompensiert

B. E.	2620 $\gamma\%$
B. E., später	2040 $\gamma\%$
S. R.	700 $\gamma\%$
G. J.	2540 $\gamma\%$
G. J., später	2280 $\gamma\%$
S. M.	3120 $\gamma\%$

Achylische Anämie

S. G.	450 $\gamma\%$
B. S.	820 $\gamma\%$

Blutungsanämie

B. L.	700 $\gamma\%$
K. F.	1730 $\gamma\%$
S. T.	2040 $\gamma\%$

Leukämien

S. A.	Akute Myeloblasten-Leukämie	240 $\gamma\%$
V. J.	Chron. myeloische Leukämie	200 $\gamma\%$
B. T.	Chron. lymphatische Leukämie	760 $\gamma\%$
H. A.	Chron. myeloische Leukämie	1220 $\gamma\%$

Konstitutioneller hämolytischer Ikterus

B. S. (im Schub)	2060 $\gamma\%$
------------------	-----------------

Marchiafavasche Hämoglobinurie

F. S.	260 $\gamma\%$
H. B.	1960 $\gamma\%$
H. B., später	2260 $\gamma\%$

Hämolyse bei Sepsis lenta

A. E.	2600 $\gamma\%$
A. E., später	2700 $\gamma\%$

Chronische Porphyrie

H. E.	2440 $\gamma\%$
-------	-----------------

Leberzirrhose

H. E.	1540 $\gamma\%$
S. E.	1680 $\gamma\%$
L. A. (Hämochromatose)	3500 $\gamma\%$

Ikterus

M. E.	1080 $\gamma\%$
F. E.	1280 $\gamma\%$
L. H.	420 $\gamma\%$
T. J.	1680 $\gamma\%$

Die Untersuchungen zeigen, daß bei Perniciosa sowohl bei der Dekompensation wie bei der Remission erhöhte und erniedrigte Barkan-Eisenwerte zu finden sind. Ein einheitlicher Befund läßt sich somit nicht erheben. Beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus, bei der nächtlichen Hämoglobinurie waren die Werte nicht sonderlich erhöht, nur in einem Fall von symptomatischer Hämolyse bei Sepsis lenta lagen sie deutlich über der Norm. Porphyrie, Leberzirrhose und Ikterus zeigten keine besonderen Befunde, einzig in einem Fall von *Hämochromatose* erhoben wir die enorm hohe Zahl von 3500 $\gamma\%$, was gewisses Licht auf die Bedeutung des Gesamt-Eisenstoffwechsels für die Höhe des Barkan-Eisens im Vollblut wirft.

Ohne weiteres verständlich sind die niedrigen Werte im Vollblut bei Blutungs- und achylischer Anämie, während die niederen Zahlen bei myeloischer und lymphatischer Leukämie bemerkenswert und vielleicht durch einen erhöhten Eisenverbrauch erklärt werden kann.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die Bestimmung des Barkan-Eisens weder im Serum noch im Vollblut Werte ergibt, die bei fraglicher Hämolyse diagnostisch wegweisend sind. Mit Vannotti stimmen wir jedoch durchaus überein in der Feststellung, daß bei *experimenteller Hämolyse* eine sukzessive Steigerung des Eisenwertes sowohl im Serum als auch in den Erythrozyten gefunden werden kann. Beispielsweise führen wir Beobachtungen bei der Pat. N. F. an, bei welcher mit Irgafen (3mal 2 Tabletten pro die) eine Innenkörperanämie mit Hämolyse erzeugt wurde.

	Barkan-Eisen Serum	Barkan-Eisen Vollblut
1. Tag	76 $\gamma\%$	1880 $\gamma\%$
2. »	110 $\gamma\%$	2120 $\gamma\%$
3. »	128 $\gamma\%$	2120 $\gamma\%$
4. »	156 $\gamma\%$	2360 $\gamma\%$
5. »	288 $\gamma\%$	2460 $\gamma\%$
6. »	300 $\gamma\%$	3900 $\gamma\%$

Die Protoporphyrinbestimmung in den Erythrozyten

Protoporphyrin kommt in den Erythrozyten unter Umständen vor und gibt dabei eine rote *Fluoreszenz* (S e g g e l). Sichergestellt ist, daß Protoporphyrin klinisch bei starken *Blutregenerationen* vermehrt ist, also auch im Gefolge einer Reticulozytenkrise vorkommt. Experimentell ist auch nachgewiesen, daß Protoporphyrin in kleineren Mengen bei starkem Blutabbau gebildet wird. Zur Zeit wird die Frage noch diskutiert, ob Protoporphyrin auch bei hämolytischen Anämien bei *Hämoglobinabbau* auftritt (W a t s o n, B r u g s c h, G r i n s t e i n und W i n t r o b e). Zur Abklärung ist es unbedingt nötig, weitere Untersuchungen über diesen Stoff durchzuführen.

Ich gebe deshalb im folgenden die Versuchsanordnung von G r i n s t e i n und W i n t r o b e zur Protoporphyrinbestimmung:

«2 ccm heparinisiertes Blut werden in ein 15 ccm konisches Zentrifugenröhrchen gegeben, zentrifugiert und das Plasma entfernt. Vom gleichen Blut wird separat ein Hämatokrit nach üblicher Methode ausgeführt. Die Zellen des zentrifugierten Sedimentes werden mit 10 ccm eines Gemisches von 3 Teilen Äthylazetat und einem Teil Eisessig sukzessive versetzt und mit einem Glasstab gerührt. Es ist unbedingt wichtig, Chemikalien von größter Reinheit zu verwenden. Die Lösung wird nun einige Minuten stehengelassen, bis das Präzipitat sich gesetzt hat. Die überstehende Flüssigkeit wird durch einen Filter in einen birnenförmigen Scheidetrichter von 100—125 ccm Inhalt gegeben. Das Präzipitat wird dann sukzessive 3mal mit 5-ccm-Portionen desselben Extraktionsgemisches gewaschen und in den gleichen Scheidetrichter durch dasselbe Filtrierpapier dekantiert. Das Filtrat wird dann 3mal mit Portionen von 7—8 ccm destilliertem Wasser gewaschen. Die gesammelten Waschwasser werden mit 5 ccm Äthylazetat versetzt, um das Porphyrin zu extrahieren, das damit abgegangen ist. Dieses Äthylazetat wird zur Hauptmenge der Äthylazetatlösung gegeben. Nach kompletter Abscheidung des Wassers wird das Protoporphyrin wiederholt mit 2-ccm-Portionen einer 10%igen HCl-Lösung entfernt, bis keine rote Fluoreszenz mehr in der Säureschicht bei ultraviolettem Licht beobachtet werden kann.

Eine gesättigte Lösung von Natriumazetat wird zugesetzt bis basische (rote) Farbe mit Kongopapier auftritt. 1 ccm Eisessig wird beigelegt, um die Tendenz, Emulsionen zu bilden, zu verhindern. Die Lösung wird dann mit sukzessiven Portionen von 10 ccm Äthyläther (wasserstoffsuperoxydfrei) extrahiert, bis keine rote Fluoreszenz mehr in der Ätherschicht bei ultraviolettem Licht zu sehen ist. Gewöhnlich genügen dazu 2 Extraktionen. Die Äther-Extraktionen werden dann einmal mit 2 ccm einer 1%igen Na_2CO_3 -Lösung versetzt, um partiell den Eisessig zu neutralisieren. Dann werden zweimal je 2 ccm destilliertes Wasser zugegeben und geschüttelt. Nach kompletter Separation des Wassers (nach 10 Minuten) wird der Äther ungefähr 1 Minute lang mit 1,5 ccm einer 25%igen HCl-Lösung extrahiert (25 g HCl auf 100 ccm). Praktisch wird das gesamte Protoporphyrin mit einer Extraktion erfaßt. Eine zweite Extraktion mit 0,3 ccm dieser Lösung empfiehlt sich aber, um HCl-Lösung der ersten Extraktion noch zu entfernen. Gewöhnlich beträgt das Total-Volumen der erhaltenen Lösung zirka 3 ccm, die genügend groß ist, um die Absorption im Spektrophotometer zu messen. Die Extinktion wird im Beckmann-Apparat bei einem Spalt von 0,6 mμ und bei einer Wellenlänge von 409 mμ gemessen, da die HCl-Konzentration der schlußendlichen Protoporphyrinlösung 15% beträgt. Die Ablesungen sollten innerhalb einer Stunde vorgenommen werden.

Zur Ausrechnung der Protoporphyrinkonzentration wird die Konstante $K = 204$ eingesetzt, wobei K das Verhältnis von γ Protoporphyrin pro 100 ccm der 25%igen HCl-Lösung, dividiert durch optische Dichte, angibt. Für 2 ccm Blut und einer Schlußmenge von Protoporphyrinlösung von 3 ccm kann die folgende Formel zur Anrechnung benutzt werden, wobei das freie Protoporphyrin pro 100 ccm sedimentierte Erythrozyten erhalten wird. Die Formel lautet dann:

$$EP = \frac{30,600 \times E}{Ht}$$

EP gibt den freien Erythrozyten-Protoporphyringehalt in γ pro 100 ccm Erythrozyten-Sediment an; E ist die Extinktion und Ht der Hämokritwert pro 100 ccm Blut.

Das morphologische Blutbild

Wenn das morphologische Blutbild eindeutige Aufschlüsse hinsichtlich des Bestehens eines hämolytischen Prozesses ergeben könnte, wäre die Diagnostik der hämolytischen Anämien zweifellos sehr vereinfacht. Wir erinnern daran, daß es Jahre gedauert hat, bis die Mikrosphärozytose beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus als für diese Krankheit signifikant erkannt wurde. Wenn es möglich wäre, im gewöhnlichen Blutausschlag auf die Dicke der Erythrozyten schließen zu können, wäre die allgemeine Diagnostik der hämolytischen Anämien schon bedeutend leichter. Weil aber die Schwierigkeit fortbesteht, daß es nicht möglich ist, bei runden Zellen zu entscheiden, ob es sich um plane oder um dicke Formen handelt, so kann auch nicht verlangt werden, daß hämolytische Prozesse morphologisch erkannt werden müssen.

Die Untersuchungen der letzten Jahre, insbesondere diejenigen von P o n d e r, haben nun aber bewiesen, daß hämolytische Prozesse fast *ausnahmslos* zu einer *Sphärozytenbildung* des Erythrozyten führen und daß ein einfacher Zerfall oder Phagozytose der Erythrozyten ohne vorausgegangene Kugelzellbildung, abgesehen von wenigen Spezialfällen, nicht vorkommt.

Die verschiedenen Hämolysen, die über Sphärozytose erfolgen, unterscheiden sich dann lediglich dadurch, daß das *kritische Volumen der Erythrozyten bei den verschiedenen Krankheiten variiert*, d. h. daß die Erythrozyten vom Moment, in dem sie Sphärozytenform angenommen haben, entweder mehr oder weniger quellen können, bis die Hämolyse eintritt. Mathematisch heißt dies, daß der Faktor R der Formel von P o n d e r (s. S. 67) entweder größer oder kleiner ist. Morphologisch ergibt sich daher, daß bei gewissen hämolytischen Prozessen, bei denen der Faktor R klein ist, im Blutbild nur *kleine* Kugelzellen sichtbar sind, während bei denjenigen Prozessen, bei denen der Faktor R groß ist, auch größere Formen von Kugelzellen auftreten können. Kleine Kugelzellen haben eine absolut typische Form, sie sind rund, gut

mit Hämoglobin gefüllt und kommen fast nur bei der konstitutionellen hämolytischen Anämie vor. Seltener finden sie sich auch bei andern hämolytischen Prozessen. Sie können kaum verwechselt werden mit Mikrozyten, wie sie bei sekundären Anämien gelegentlich auftreten. Demgegenüber sind große Kugelzellen nicht ohne weiteres als solche zu erkennen, sondern sie können sehr ähnlich den makroplanen Zellen der Leberzirrhose sein oder sich überhaupt kaum von normalen Erythrozyten unterscheiden. Dies sind die Gründe dafür, daß es fast nur bei der konstitutionellen hämolytischen Anämie gelingt, die Mikrosphärozyten diagnostisch im Mikroskop zu erfassen, während bei sehr vielen anderen hämolytischen Prozessen das morphologische Blutbild nicht eindeutig ist. Dort finden wir dann eine normochrome *Mikro-* und besonders *Anis-* sowie *Poikilozytose*, in besonderen Fällen *Elliptozyten*, *Fragmentozyten* oder *Zielscheibenzellen*, die den Kenner auf den richtigen Weg leiten können, aber an sich für eine Hämolyse nicht beweisend ist.

Sonderstellungen im morphologischen Verhalten nehmen selbstverständlich die *Sichelzellanämie*, die *Elliptozytose* und die *Mittelmeeranämie* ein, auf welche wir bei der Besprechung der einzelnen Krankheiten zurückkommen werden. Abgesehen von der für hämolytische Prozesse im Zentrum der Betrachtung liegenden Form der roten Blutkörperchen besteht meist eine mehr oder weniger ausgesprochene *Anämie*, die mit ganz wenigen Ausnahmen (*Mittelmeeranämie* und *Sichelzellanämie*) *normochrom* ist. Die *Leukozyten* sind im allgemeinen zahlenmäßig normal bis leicht erhöht, ebenso die *Thrombozyten* (Neigung zu Thrombosen!). Es finden sich je nach der Krankheit mehr oder weniger zahlreiche *kernhaltige rote Blutkörperchen* sowie *Reticulozyten*, auf welche auf Seite 151 eingegangen wird.

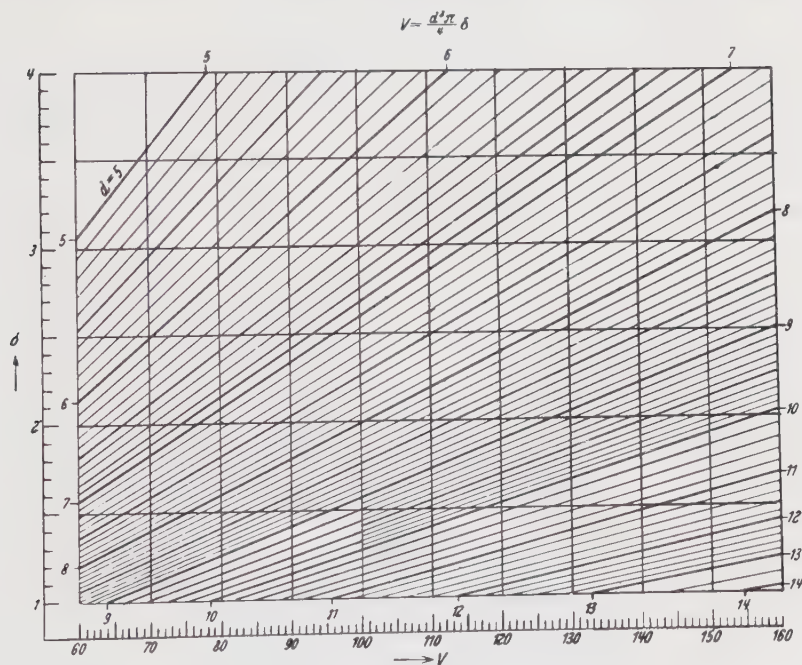
Die Erythrozytendicke

In Kenntnis der Tatsache, daß jede Hämolyse mit Sphärozytenbildung, d. h. mit einer Zunahme der Erythrozytendicke einhergeht, liegt es nahe, diese zur Diagnostik von hämolytischen Prozessen heranzuziehen. Für klinische Zwecke nimmt man an, daß das rote Blutkörperchen die Form eines Zylinders hat, dessen Höhe die mittlere Dicke der Zelle darstellt. Für die mittlere Dicke ergibt sich dann die Formel:

$$D = \frac{V}{\pi \cdot \frac{d^2}{4}}$$

wobei V das Volumen und d den Durchmesser des Erythrozyten bedeutet. Das Volumen errechnet sich dabei sehr einfach aus dem Hämatokrit, dividiert durch die Anzahl der Erythrozyten. Von Boros hat ein Nomogramm aufgestellt, welches die Ablesung sehr erleichtert und die umständlichen Berechnungen vermeidet.

Die Methode verlangt selbstverständlich sehr genaue Erythrozytenzahlen und Durchmesser der Erythrozyten. Es ist deshalb unbedingt nötig, mindestens 100 Zellen, am besten mit dem Projektionsverfahren, auszuzeichnen, auszumessen und dann die mittleren Durchmesser festzulegen. Fehler dieses Wertes fallen beson-



Nomogramm nach v. Boros zur Berechnung der Erythrozytendicke.

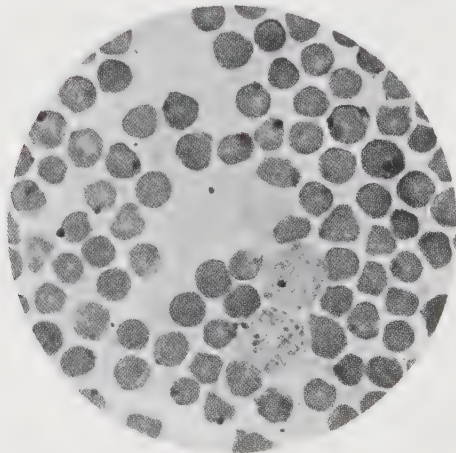
ders ins Gewicht, weil sie sich in der Formel in ihrem Quadrat vergrößern. Der Zeichnungsmethode nach Price-Jones haften ja zudem gewisse Fehlermöglichkeiten an, indem die Erythrozyten beim Ausstreichen etwas deformiert werden. Immerhin hat Kinder durch direkte Messung der wahren Erythrozytendicke mit Hilfe des Linnick'schen Mikrointerferometers festgestellt, daß die beiden Methoden ziemlich übereinstimmende Resultate ergeben. Die normale Dicke variiert von 1,7–2,5 μ (Prices-Jones, Vaughan und Goddard 1935). Von Boros und

Heilmeyer haben Normalwerte im Bereich von $2,0-2,2 \mu$ gefunden. Durch uns ausgeführte eigene Messungen ergaben Normalwerte zwischen $1,6$ und $2,4 \mu$. Größere Dicken sprechen für pathologische Zustände, wie sie besonders bei konstitutionellem hämolytischem Ikterus, aber auch bei erworbenen hämolytischen Prozessen sowie bei symptomatischen Hämolysen gefunden werden können. Heilmeyer hat den Begriff des *sphärischen Index* (Verhältnis von Dicke zu Längendurchmesser) eingeführt, welcher normal $0,25-0,35$, im Mittel $0,3$ beträgt und der vielfach, besonders bei starken Größenschwankungen der Erythrozyten die relative Dicke der Zellen noch besser erkennen läßt.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die Messung der Erythrozytendicke zwar interessant ist und mit andern Indizien zusammen wertvolle Hinweise auf das Vorliegen eines hämolytischen Prozesses geben kann; das Verfahren ist aber zeitraubend und wegen der oben angeführten Fehlerquellen nur bei sehr zuverlässigem Arbeiten verwendbar.

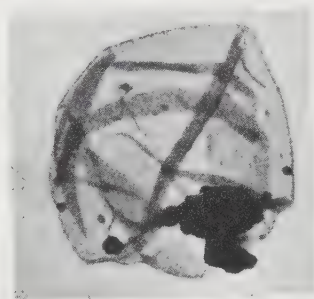
Die Innenkörper

Klinisch gilt das Auftreten von Innenkörper als Zeichen eines pathologischen und vermehrten Blutabbaues. Die Innenkörper wurden erstmals von Heinz und Ehrlich beschrieben und treten insbesondere nach Phenylhydrazin-Vergiftung sowie nach Vergiftungen mit andern Phenolderivaten auf. Besonders bekannt geworden sind sie seit der Einführung der Sulfonamidbehandlung. Die Innenkörper sind kleine Kügelchen, die am Rande der Ery-



Innenkörperanämie bei Phenazetin-Abusus (Brillantkresylblaufärbung).

throzyten auftreten und gelegentlich auch aus diesen ganz austreten, was besonders schön im Dunkelfeldpräparat zu sehen ist. Meist kommen die JK nur in der Einzahl vor, nur selten finden sich 2 oder 3 Exemplare, die dann auch etwas mehr zentral im



Mit Dinitrobenzol erzeugte Innenkörper am Kaninchen-Erythrozyt. Elektronenoptische Vergrößerung 11 000 : 1 (nach Jung).

Erythrozyten gelagert sind. Möschlin hat nachgewiesen, daß sich experimentell Innenkörper besonders gut bei weißen Mäusen erzeugen lassen und damit auf einfache Weise verschiedene Präparate auf ihre diesbezügliche toxische Wirkung prüfen lassen. Auch treten in vitro ähnliche Körperchen auf, wenn man Blut bei 37° C stehenläßt, und es erscheint Möschlin wahrscheinlich, daß diese mit den toxischen Innenkörperchen identisch sind. Die Innenkörper färben sich nicht nach May-Gruenwald oder Giemsa, wohl aber mit Vitalfarbstoffen.

Am einfachsten kommen die Innenkörper mit der gewöhnlichen Reticulozytenfärbung zur Darstellung.

Wolferse Methode: Eine konzentrierte, etwa 5%ige Lösung von *Brilliantkresylblau* in absolutem Alkohol wird mit einem Glasstab auf Objektträger übertragen. Nach dem Verdunsten wird die Farbstoffoberfläche angehaucht und mit einem Seidenlappen leicht verrieben, so daß eine gleichmäßige, kräftige Farbschicht resultiert. Um das Verunreinigen der Finger zu vermeiden, bestreicht man nur die Hälfte eines Objektträgers, wovon man sich eine Anzahl vorrätig hält. Diese Objektträger macht man auf Vorrat.

Mit der Schichtseite eines Objektträgers werden nun 4—6 mittelgroße Tropfen Blut von der Fingerkuppe weggenommen und mit einem zweiten bestrichenen Objektträger Farbschicht gegen Farbschicht zugedeckt. Durch ein- bis zweimaliges Abheben und Wiederzudecken des Objektträgers wird das Blut gut mit der Farbe vermischt. Nach 1—2 Min. ist die Färbung vollzogen. Der Objektträger wird abgehoben, das gefärbte Blut damit zusammengewischt und auf einem sauberen Objektträger nach der bekannten Weise ausgestrichen. Die Präparate trocknen rasch an der Luft und sind jahrelang haltbar. Die Erythrozyten sind hellgrün gefärbt, die Substantia granulofilamentosa dunkelblau.

Die Auszählung erfolgt mit verkleinertem Gesichtsfeld. Man zählt 1000 Erythrozyten und notiert dabei, wie viele davon Reticulozyten sind.

Besonders schön kommen die Innenkörper auch bei Färbung mit *Nilblau-Sulfat* in 1/2%iger Lösung zum Vorschein, wobei auf die noch nasse Lösung 1

Blutausstrich gelegt wird und dieser in einer feuchten Kammer 7 Minuten stehengelassen wird. Die Innenkörper stellen sich dann als tiefblaue, meist etwas exzentrisch gelegene Kugeln dar.

Über die Bedeutung der Innenkörper ist man sich heute noch nicht ganz im klaren. Sie werden immer dann beobachtet, wenn gleichzeitig Methämoglobin oder Verdohäemoglobin (Heubner und Kiese) auftreten. Nach Heubner ist es aber nicht wahrscheinlich, daß die Innenkörper selbst Farbstoffcharakter haben, sondern es scheint, daß diese aus denaturiertem Eiweiß bestehen und lediglich gleichzeitig mit den erwähnten, durch Oxydation entstandenen Blutfarbstoffen auftreten. Unter Umständen kann höchstens in der Nähe befindlicher Farbstoff (vor allem Verdochromogen) zufälligerweise mit eingeschlossen werden (Stier). Auch elektronenoptische Untersuchungen (Jung) sprechen dafür, daß die Innenkörper zum mindesten zur Hauptsache aus Eiweiß bestehen. Neben der Entstehung durch Toxine können IK auch unmittelbar nach der Geburt (kongenitale Innenkörperanämie) beobachtet werden. Läßt man Blut an der Wärme stehen, so entstehen *Spontan-Innenkörper*, die als *Röhlsche Randkörperchen* bekannt sind. Man neigt heute dazu, anzunehmen, daß sie mit dem toxisch entstandenen nahe Beziehungen haben, wenn sie auch morphologisch nicht ganz identisch sind.

Abgesehen von den oben erwähnten Färbemethoden, können die Innenkörper nach der Methode von Nizet auch sehr schön im Dunkelfeld im ungefärbten oder irgendwie gefärbten Blutausstrich festgestellt werden. Dabei erkennt man übrigens sehr deutlich, daß sie auch aus den Erythrozyten austreten und im umgebenden Milieu massenhaft anzutreffen sind. Moeschlin fand kürzlich, daß sich im Phasenmikroskop hell leuchtende von dunkeln Innenkörpern unterscheiden lassen. Er denkt daran, daß die ersteren Alterserscheinungen entsprechen, während letztere toxisch bedingt sind.

Die Siderozyten

Grüneberg hat 1941 als erster in gewissen Erythrozyten mit der Berlinerblau-Reaktion Eisen-Granules feststellen können. Er geht dabei so vor, daß Blutausstriche in Methylalkohol fixiert wurden, dann mit einer frischen Lösung von 1% Ferrozyankali in 1%iger Salzsäure bei Raumtemperatur für 3—5 Minuten stehen ließ und dann nochmals mit Biberich-Scharlach gegenfärbt. Die Eisen-Reaktion war nach einer Minute sichtbar. Die eisenhaltigen Zellen oder Siderozyten färben sich nicht diffus, sondern zeigen feine blaue Granules, die in Zahl und Form variieren. Sie sind

entweder stäubchenförmig oder können Klumpenform annehmen. Einerseits fand Grüneberg die Siderozyten beim Embryo, also wahrscheinlich in Zusammenhang mit dem Hämoglobinaufbau. Case fand dagegen, daß Siderozyten immer dann entstehen, wenn Blut längere Zeit stengelassen wurde, wobei es scheint, daß Sauerstoffmangel auf die Bildung dieser Zellen einen Einfluß hat. Ebenso steigt die Zahl von Siderozyten unter Einfluß von Phenylhydrazin. Case stellte fest, daß die Eisenkörnchen aus der Zelle ausgestoßen werden. Er glaubt, daß die Siderozyten beim Hämoglobinabbau entstehen, und ist der Meinung, daß enge Beziehungen mit dem leicht abspaltbaren Eisen von Barkan vorhanden sind. Nachdem Damashak an eine nahe Beziehung der grünen Chromoproteide zum Hämosiderin glaubt, müssen wir uns auch fragen, ob die Siderozyten mit der Hämosiderinbildung etwas zu tun haben. In einem Falle von Marchiafava'scher Anämie mit starker Hämosiderinurie fanden wir aber nur sehr vereinzelte Siderozyten im Blutaussstrich. Andererseits konnten wir bei einer akuten Hämolyse mit 44% Siderozyten nur Spuren von Hämosiderin im Urin finden. Nach unseren heutigen Kenntnissen entstehen die Siderozyten unter ähnlichen Bedingungen. Besonders bei kongenitaler hämolytischer Anämie; und auch in Fällen nach Splenektomie sollen Siderozyten auftreten und können nach Angaben der oben genannten Autoren bis 80% der Erythrozyten erfassen. Wir selbst sind nach einer persönlichen Empfehlung von Dacie bei der Färbung wie folgt vorgegangen:

Gewöhnliche Deckglasabstriche des Blutes werden 5 Stunden an der Luft getrocknet, dann 2 Minuten in absolutem Methylalkohol fixiert und an der Luft getrocknet. Färbung in einer jedesmal frisch bereiteten Mischung von gleichen Teilen in 2%iger Ferrozyankalilösung und n/5 chemisch reiner (eisenfreier!) Salzsäure. Hierauf werden die Präparate kurz in Aqua bidest. gewaschen und mit 1%igem Eosin schwach nachgefärbt.

Wir fanden vereinzelte Siderozyten bei konstitutionellen und erworbenen hämolytischen Anämien, u. a. auch bei Innenkörper-Anämien; die höchste Zahl von 44% zeigte sich bei einem Fall von Schwarzwasserfieber.

Im Jahre 1945 berichten Pappenheimer, Thompson, Parker und Smith über eine andere Form von Einschlußkörperchen, die sie in 3 Fällen von unklarer hämolytischer Anämie nach Splenektomie feststellten. Es handelte sich um bis zu 20 kleinen rundlichen Körnchen in einem einzigen Erythrozyten. Sie gaben ebenfalls positive Eisen-Reaktion. Fadzean und Davis machten in bezug auf diese Pappenheimer-Körperchen neue Untersuchungen und diskutierten, ob sie mit den Siderozyten von Grüneberg identisch sind. Die Frage ist heute noch offen, und man ist der Ansicht, daß die Pappenheimer-Körperchen auf eine defekte Hämoglobinsynthese hinweisen, während die Grüne-

bergischen Siderozyten eher als Abbauprodukt aufzufassen sind; in diesem Sinne wäre dann auch ein Bindeglied zu den basophil punktierten Zellen der Bleivergiftung gefunden.

Zusammenfassend kann heute vermutet werden, daß das Auftreten von mit Berlinerblau färbbaren Einschlusßkörperchen in den roten Blutzellen auf eine Störung der synthetischen Leistung (Pappenheimer-Körperchen) oder einer Abbaustörung, bzw. hämolytischen Prozeß (Grüneberg'sche Siderozyten) hinweisen; in ihrer Erscheinungsform sind die beiden Arten identisch. Es erhebt sich die Frage, ob diese Substanzen dem Verdoglobin nahe stehen. Eine nähere Beziehung zu Hämosiderin ist nicht nachgewiesen.

Die Bestimmung der Lebensdauer der Erythrozyten

Die Bestimmung der Lebensdauer der Erythrozyten hat im Rahmen der Frage um hämolytische Prozesse insofern Bedeutung, als bei Hämolysen die Erythrozyten im zirkulierenden Blut weniger lang leben als normal. Der Nachweis einer zeitlich verkürzten Lebensdauer kann somit indirekt im Sinne eines hämolytischen Prozesses interpretiert werden.

Es sind verschiedene Methoden zur Bestimmung der Lebensdauer von roten Blutkörperchen beschrieben worden; diejenigen, die sich auf die *Ausscheidung von Abbauprodukten des Blutes, nämlich Bilirubin, Urobilinogen und Eisen stützen*, sind relativ einfach, aber ziemlich ungenau. In der Annahme, daß 100 g Hämoglobin beim Abbau 3,6 g Bilirubin ergeben, kamen nach Schiodt verschiedene Beobachter zu einer Lebensdauer der Erythrozyten von 15—40 Tagen. Die normale Ausscheidung von Urobilinogen im Stuhl und Urin beträgt quantitativ pro Tag 100 bis 150 mg. 1 mg Urobilinogen stammt vom Abbau von 23,9 mg Hämoglobin her, 150 mg Urobilinogen-Ausscheidung repräsentiert demnach 3,6 g Hämoglobin. Unter der Voraussetzung, daß dies ungefähr den 208. Teil des gesamten Hämoglobins des zirkulierenden Blutes darstellt, läßt sich eine Lebensdauer des roten Blutkörperchens von 208 Tagen errechnen.

Mit Hilfe der Berechnung der Eisenausscheidung kam Whipple 1921 auf eine Lebensdauer der roten Blutkörperchen von 170 Tagen. Diese unterschiedlichen Resultate zeigen, wie ungenau die Verfahren sind.

Am besten bewährt und auch klinisch bis zu einem gewissen Grade brauchbar ist die *Methode der differenzierten Agglutination* nach Ashby. Sie beruht darauf, daß einem Empfänger sero-

logisch verträgliches, aber irgendwie markiertes Blut transfundiert wird, so daß nachträglich die transfundierten Zellen wieder erkannt werden können. Solche Transfusionen können auf verschiedenen Wege erzielt werden, nämlich beispielsweise:

Empfänger	Spender
A, B, AB	O
AB	A, B, O
A ₁ , A ₁ B	A ₂ , A ₂ B
M	N
M	MN
N	MN
Rh positiv	Rh negativ
Gruppengleiche Normalzellen	Elliptozyten

An einem Beispiel sei das Vorgehen wie folgt erklärt (Wiener und Schaefer).

Nach der Transfusion von N-Blut auf einen M- oder MN-Empfänger wird eine Probe Blut aus dessen Finger in einer Pipette für rote Blutkörperchen aufgezogen, indem man als Verdünnungsflüssigkeit ein Anti-M-Serum benutzt. Die Mischung wird für 1—2 Stunden stengelassen, bis komplette Agglutination eingetreten ist und wird dann ganz wenig geschüttelt. Ein Tropfen wird in eine Zählkammer gegeben, und die nicht agglutinierten Zellen, welche dem Spender N entsprechen, werden auf gewöhnlichem Wege gezählt und prozentual eingesetzt. Durch wiederholte Zählungen auf diese Art kann die Zeit des Verschwindens der transfundierten Zellen bestimmt werden.

Das Verfahren geht auf Todd und White 1911 zurück und wurde 1919 von Ashby in die Klinik eingeführt. Es ist seither durch Landsteiner, Levine und Jones ausgebaut und im ganzen bestätigt worden. Für die genaue Technik verweise ich auf die verschiedenen Publikationen von Ashby. Wichtig ist vor allem, daß das Antiserum, das am Schluß zugesetzt wird, einen genügend hohen Titer hat und einwandfreie Agglutinationen erzeugt. Verschiedene Autoren haben mit dieser Technik festgestellt, daß das normale Blutkörperchen eine Lebenszeit von 80—120 Tagen hat. Will man das Verfahren anwenden, so muß man aber wissen, daß schwerere Erkrankungen des Empfängers, wie Infektionen, Hyperthyreose, maligne Tumoren die Überlebenszeit von zugeführten gesunden roten Blutkörperchen ebenfalls bis auf 40 Tage hinunter verkürzen können (Ashby).

Neuestens wurden von Shemin und Rittenberg 1946 die erhaltenen Zahlen von Ashby insofern bestätigt, als sie mit *Isoptopen N 15*, die sie in das Blut einführten, feststellen konnten, daß die mittlere Lebensdauer der roten Blutkörperchen ca. 127 Tage beträgt.

Mit der Ashby-Technik gelingt es aber nicht nur, die absolute Lebensdauer von Erythrozyten festzustellen, sondern es kann auch der Frage nachgegangen werden, ob bei einem hämolytischen

Prozeß das hämolytische Agens sich vorwiegend im Plasma befindet oder ob die Erythrozyten damit besetzt sind. Man beobachtet dabei insbesondere, ob transfundierte Erythrozyten sich bei einem Kranken normal verhalten oder ob kranke Erythrozyten, die einem Gesunden transfundiert werden, sich bei diesem normal verhalten oder eine abgekürzte Lebensdauer haben. Es waren Dacie und Vaughan, die dieser Frage nachgegangen sind. Neuestens hat auch Lüdin mit dieser recht komplizierten Methode Versuche angestellt.

Kürzlich hat Kirkegaard noch eine Methode zur Bestimmung der Lebensdauer der Erythrozyten angegeben, die sich auf die ständig erhöhten Reticulozytenwerte bei hämolytischer Anämie stützt:

Nach einer Transfusion bei einem Hämolyse-Kranken wird der Abfall der normalerweise hohen Reticulozyten festgestellt und der zeitliche Ablauf bis zum Erreichen des Ausgangswertes festgestellt. Daraus kann auf die Überlebenszeit der zugeführten Blutkörperchen geschlossen werden. Die Methode ist zweifellos einfacher als diejenige der differenzierten Agglutination von Ashby, jedoch leistet sie weniger.

Mit der Methode der differenzierten Agglutination können — wie Estren und Damashek zusammengefaßt haben — folgende Resultate erhoben werden:

1. Bei Transfusion von normalen Erythrozyten in normale Empfänger verschwinden die Zellen in linearer Weise in ungefähr 120 Tagen.

2. Bei Übertragung von normalen Erythrozyten auf Kranke mit achylischer Anämie beträgt die Überlebensdauer ca. 100 Tage, liegt somit innerhalb der Fehlergrenze, ist praktisch normal und bedeutet, daß bei dieser Anämie kein hämolytischer Faktor im Plasma interferiert.

3. Normale Zellen, übertragen auf Patienten mit konstitutionellem hämolytischem Ikterus, überleben 100—120 Tage. Umgekehrt überleben Zellen vom Kranken mit konstitutionellem hämolytischem Ikterus bei Normalen jedoch nur 1—19 Tage, was auf den primären Defekt der Erythrozyten bei dieser Krankheit hinweist.

4. Normale Zellen verschwinden, sofern sie auf Träger eines erworbenen hämolytischen Ikterus übertragen werden, in 1—15 Tagen, während bei umgekehrtem Vorgehen die Überlebenszeit normal ist. Dadurch wird der hämolytische Plasmafaktor dokumentiert.

5. Pathologisch veränderte Zellen wie Sphärozyten, Elliptozyten, Sichelzellen und Zielscheibenzellen sowie die sensibilisierten Zellen der Erythroblastosis foetalis haben eine verminderte Lebensdauer, wenn sie Gesunden übertragen werden.

Die osmotische Resistenz

Die verminderte osmotische Resistenz der Erythrozyten bei der konstitutionellen hämolytischen Anämie ist seit vielen Jahren bekannt. Die ersten diesbezüglichen experimentellen Untersuchungen wurden 1880 in Frankreich von Chanel, 1882 durch Hofmeister in Deutschland, 1883 von Hamburger in Holland ausgeführt. In die Klinik wurde das Verfahren 1907 durch

Chauffard aufgenommen, der als erster damit das Syndrom des konstitutionellen hämolytischen Ikterus analysierte. Das Verhalten der roten Blutkörperchen in hypotonischen Lösungen haben wir in früheren Abschnitten beschrieben und kommen hier nicht darauf zurück. In bezug auf die klinische Fragestellung möchten wir immerhin noch hervorheben, wie auffallend es ist, daß nur gerade bei konstitutionellem hämolytischem Ikterus die minimale Resistenz exzessiv vermindert sein kann, so daß Werte von 0,7 bis 0,8% NaCl erreicht werden. Bei gewissen andern hämolytischen Anämien findet man zwar sehr häufig eine geringgradige Verminderung der minimalen Resistenz, aber selten so hochgradig pathologische Werte wie bei der erwähnten Krankheit. Von Bedeutung mag dabei sein, daß wir es beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus mit einer ausgesprochenen *Mikrosphärozytose* zu tun haben, wobei die Erythrozyten bereits als *kleine* Mikrozyten hämolysieren, wie das durch einen kleinen Faktor R in der Formel von Ponder (Seite 67) erklärt werden kann. Dieser Faktor R und das spezifische Verhalten der Erythrozyten beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus gegenüber hypotonischen Lösungen ist vielleicht gemeinsam in einer angeborenen und wesentlichen Strukturabnormalität des Erythrozyten zu suchen.

Bevor wir auf die Technik der osmotischen Resistenzbestimmung eingehen wollen, möchten wir aber doch noch festhalten, daß die *Prüfung auf Hypotonie nicht als «physiologisch» bezeichnet werden darf*, denn in vivo finden wir beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus ja keineswegs eine Hypotonie im Plasma. Es kann höchstens daran gedacht werden, daß eine relative Hypotonie vorliegt, wobei der Salzgehalt innerhalb der Erythrozyten und infolgedessen der osmotische Druck im Innern der Zelle erhöht wäre (Ponder). Exakte Untersuchungen in dieser Richtung sind jedoch bis heute nicht erfolgt. Der klinische Befund einer «verminderten osmotischen Resistenz» bedeutet somit nur, daß das geprüfte Blut eine relativ große Zahl von Sphärozyten enthält, die schon bei geringer Mehraufnahme von Flüssigkeit platzen, also bereits in vivo sehr nahe am «kritischen Volumen» sind. Dies ist meistens charakteristisch für die konstitutionelle hämolytische Anämie. Sphärozyten, welche noch viel Flüssigkeit bis zum Erreichen ihres kritischen Volumens aufnehmen können, sowie solche, deren Membraneigenschaften nur einen in der Zeiteinheit langsamen Ionenaustausch gestatten, werden durch den Test nicht erfaßt.

Die heute häufig geäußerte Auffassung, daß die Stärke der Verminderung der osmotischen Resistenz proportional der Anzahl

der anwesenden Sphärozyten sei, ist nach unseren Untersuchungen unzutreffend. Die Formulierung muß vielmehr lauten: *Eine verminderte osmotische Resistenz spricht für das Vorhandensein von Sphärozyten, eine normale oder sogar eine erhöhte Resistenz spricht aber nicht gegen vorhandene Sphärozyten.*

Die Technik der osmotischen Resistenzbestimmung ist vielfach modifiziert worden. Die französischen Autoren haben ursprünglich Blut, das tropfenweise aus der Fingerbeere entnommen wurde, direkt, ohne Zusatz eines gerinnungshemmenden Mittels, in die bereitstehende Reagenzrohr-Reihe tropfen lassen. Das Verfahren hat den großen Vorteil, daß das Blut nicht mit mechanischen oder chemischen Agentien in Berührung kommt, die — als gerinnungshemmende Mittel zugesetzt — die hämolytische Eigenschaft der Erythrozyten ändern können. Ungünstig ist, daß der Patient bestellt werden und die Reagenzglasreihe vorbereitet sein muß. Das Blut kann also nicht stehengelassen und auch nicht in ein Laboratorium zur Untersuchung gesandt werden. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß die Tropfen, die aus der Fingerbeere gepreßt werden, nicht immer gleich groß sind, was zu Fehlern in der Ablesung führen kann.

Aus den angegebenen Gründen ist man im allgemeinen dazu übergegangen, das Blut vor Ansetzen des Versuches *ungerinnbar zu machen*. Dies kann durch Defibrinieren in der Kugelmühle (Nägeli) geschehen. Dabei muß kein chemisch fremder Stoff zugesetzt werden, die pH steigt aber, womit die Hämolysebedingungen geändert werden. Ferner ist zu berücksichtigen, daß die Erythrozyten durch das Schütteln in der Kugelmühle hochgradig mechanisch geschädigt werden. Dies führt dazu, daß bereits nach Abschluß des Schüttelns im überstehenden Plasma eine deutliche Hämolyse sichtbar werden kann. Diese ist nicht gleichartig, sondern variiert von Krankheit zu Krankheit in starkem Maße. Durch die eingetretene mechanische Schädigung sind die Erythrozyten beim nachherigen Einbringen in hypotonische Lösungen bereits vorgeschädigt, d. h. in vielen Fällen wird eine verminderte osmotische Resistenz vorgetäuscht, die de facto gar nicht vorhanden ist. Deshalb sind auch die normalen Werte für die minimale Resistenz bei dieser Methode ziemlich hoch und können nach eigener Erfahrung bis auf 0,52% NaCl ansteigen. Die Methode der Defibrinierung in der Kugelmühle muß darum heute entschieden abgelehnt werden. Es sind deshalb andere Mittel zur Gerinnungshemmung anzuwenden. Als solche kommen Zitrat, Oxalat, Phosphat, Fluorid und Heparin in Frage. Fluorid fällt deshalb von vornherein weg, weil es eine Schrumpfung der Erythrozyten herbeiführt

und damit bereits die Grundbedingungen des Versuches verändert. Natrium citricum sollte ebenfalls nicht mehr verwendet werden, da es bei Zusatz von 1 ccm der üblichen 4,5%igen Lösung zu 10 ccm Blut, die pH herabsetzt und nach unseren eigenen Erfahrungen sowohl bei der osmotischen, wie auch bei der mechanischen Resistenz die Hämolyse ins Gewicht fallend verzögert. Das W i n t r o b e s c h e Ammonium-Oxalat und Kalium-Oxalat-Gemisch, das sich dadurch auszeichnet, daß es keine Formveränderungen der Erythrozyten herbeiführt, eignet sich nach unseren Erfahrungen ebenfalls nicht für Hämolyse-Versuche. Es vermindert die pH deutlich und zeigt außerdem eine dazu nicht im Verhältnis stehende starke Vermehrung der Hämolyse. Wir nehmen an, daß diese besonders durch den NH_4 -Zusatz bedingt ist, indem wir wissen, daß Ammoniak ein starkes Hämolytikum ist. Am wenigsten wird die Hämolyse durch Heparin (Liquemin R o c h e) und durch Natrium-Oxalat (1 ccm 1/10 molare Lösung auf 10 ccm Blut) beeinflusst. Dabei liegen die Hämolysewerte bei der osmotischen und mechanischen Resistenzbestimmung für Oxalat um ein Geringgradiges unter denjenigen von Heparin. Das pH wird nicht nennenswert verändert, siehe Tabelle auf Seite 123.

W i s e m a n und B i e r b a u m empfehlen, die Erythrozyten *im eigenen Plasma* zu verdünnen, um die dort anwesenden Puffer bei der Aufrechterhaltung der pH mitarbeiten zu lassen. Der Vorschlag ist zweifellos wertvoll, kompliziert die Methode jedoch beträchtlich, was für klinische Zwecke ins Gewicht fällt. W i d a l, A b r a m i und B r u l é sowie D a l a n d und W o r t h l e y und W h i t b y und H y n e s haben vorgeschlagen, die Erythrozyten vor dem Versuch zu waschen. Sie wiesen nach, daß dann bei suspectem hämolytischem Ikterus die Resistenz stärker erniedrigt ist als bei ungewaschenen Erythrozyten. Nach den neuesten Untersuchungen von P o n d e r ist dieses Phänomen durchaus erklärlich, da man weiß, daß durch das Waschen die sogenannte antisphärische Substanz von den Erythrozyten entfernt wird.

S i m m e l hat als hypotonische Lösung eine Tyrodelösung mit einem konstanten pH von 7,1 in Vorschlag gebracht, welches dem pH des Blutes von 7,40 bedeutend näher kommt als dasjenige der NaCl-Lösung, die nach unseren Messungen ungepuffert ein pH von 6,1 aufweist. Die Methode hat sich nicht eingebürgert, trotzdem sie theoretisch sehr gut fundiert ist und wir anerkennen müssen, daß das pH von 6,1 der gewöhnlich angewandten Kochsalzlösung ganz beträchtliche zusätzliche Einflüsse auf die Hämolyse, je nachdem in negativem oder positivem Sinne ausüben kann. Wir selbst haben das Verfahren geprüft, bis jetzt aber keinen entscheidenden Vorteil

finden können. Für klinische Versuche empfehlen wir deshalb wie folgt vorzugehen:

Mit absolut trockener Nadel und — wenn eine solche gebraucht wird — einer ganz trockenen Spritze, werden 9 ccm Blut aus der Vene entnommen und zu 1 ccm 1/10 mol. Natriumoxalatlösung gegeben. Besonders darauf zu achten ist, daß die Nadel und die Spritze — abgesehen von der Trockenheit — auch nicht mit Zephirel oder Desogen in Berührung gekommen sind, indem nach unseren Erfahrungen diese Mittel, auch in kleinsten Dosen, auf das entnommene Blut hämolysierend wirkt. Aus dem gleichen Grunde dürfen Nadel und Spritze auch nicht naß sein. Das Blut wird in ein Zentrifugenröhrchen gefüllt und mit steriler physiologischer Kochsalzlösung 3mal gewaschen und zwischenhinein immer wieder zentrifugiert. Nach der 3. Waschung wird die überstehende Kochsalzlösung abzentrifugiert und nicht mehr ergänzt. In eine bereitgestellte Reihe von 24 Zentrifugen-Gläsern mit hypotonischer Kochsalzlösung von der Konzentration 0,24—0,70%, die alle gleich viel — etwa 6 ccm Lösung enthalten, wird aus einer 1-ccm-Vollpipette je ein Tropfen Erythrozytensediment hineingegeben. Die Reagenzglas-Reihe, die sich in einem Gestell befindet, wird 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann werden die Röhrchen zentrifugiert und die Hämolyse in der überstehenden Flüssigkeit abgelesen.

Mit dieser Methode liegt die minimale Resistenz bei 0,48 bis 0,50%, die maximale Resistenz, d. h. die totale Hämolyse bewegt sich zwischen 0,28 und 0,32%. Infolge des Waschens der Erythrozyten liegen die Normalwerte etwas höher als bei anderen Methoden.

Bei der Zubereitung der Stammlösung muß streng darauf geachtet werden, daß das Kochsalz absolut wasserfrei ist, d. h. es muß in einem Exsikkator vorgängig der Wägung der Lösung noch getrocknet werden. Das zur Verwendung kommende destillierte Wasser muß einwandfrei sein. Am besten eignet sich Aqua bidestillata. Creed hat gefordert, daß bei Resistenzbestimmungen venöses Blut zunächst reinem Sauerstoff ausgesetzt werden müsse, damit es vollständig arterialisiert werde. Seit langem ist bekannt (Nasse, Hamburger, Spiro), daß das Erythrozytenvolumen bei CO₂-Zusatz zunimmt, die Resistenz also geringer wird. Ponder hat allerdings nachgewiesen, daß die Arterialisierung venösen Blutes durch Sauerstoff bei klinischen Versuchen kaum ins Gewicht fällt und vernachlässigt werden kann. Die Einflüsse der Kohlensäure sind auf jeden Fall viel geringer als man früher geglaubt hat. Durch die Waschung mit physiologischer Kochsalzlösung, wie wir es tun, wird übrigens das Blut vollständig arterialisiert. Viel wichtiger als diese Frage ist die Forderung, daß das Blut unmittelbar nach der Entnahme möglichst rasch verarbeitet wird, indem man weiß, daß das Blut, das auch nur einige Stunden gestanden hat, in seiner Resistenz rasch nachläßt.

Für die Ablesung genügt für klinische Zwecke das Auge; für experimentelle Zwecke kann die prozentuale Hämolyse stufenphotometrisch nach der Methode von Heilmeyer bestimmt

werden. In letzter Zeit sind Versuche unternommen worden, die Methode für praktische Zwecke zu vereinfachen; dies besonders dadurch, daß nur eines, oder einige wenige Röhrchen mit NaCl-Konzentration im Bereich der Grenzwerte 0,52 oder 0,5 angesetzt wurden (Wunderly, Straus und Faigin). Wenn diese Methoden pathologische Werte ergeben, sind sie selbstverständlich brauchbar, nicht aber, wenn normale Werte erhalten werden, da trotzdem Hämolysen vorkommen können, die mit dem Ansatz der ganzen Verdünnungsreihe erfaßt werden können. Die Tendenz der Simplifizierung der Methode auf die angeführte Weise hilft leider dem Kliniker kaum weiter. Wir müssen heute im Gegenteil versuchen, die Proben auszubauen und zu verfeinern.

Neben der oben genannten sogenannten Blutkörperchen-Methode ist noch das Verfahren der «Zählmethode» zu nennen. Dabei beobachtet man im Mikroskop, wie viele Zellen gegenüber der Einwirkung eines bestimmten Hypotoniegrades resistent geblieben sind, d. h. ihren Farbstoff behalten haben. Man geht dabei wie folgt vor:

Aus der Fingerbeere wird mit 5—7 Erythrozyten-Pipetten 1:100 Blut aufgenommen. Dabei werden hypotonische Lösungen — am besten im Grenzgebiet der minimalen Resistenz — als Verdünnungsflüssigkeit verwendet. Nach kräftigem Schütteln, wobei der Mischkörper gleichzeitig die Defibrinierung bewirkt, bleiben die Pipetten bei Zimmertemperatur liegen. Nach einer halben Stunde kann man mit der Auszählung des Pipetten-Inhaltes in einer der üblichen Zählkammern beginnen. 2 Stunden nach Entnahme sollte die Untersuchung beendet sein, da sonst bakterielle Störungen eintreten können.

Die Methode ist zweifellos etwas mühsamer und im ganzen weniger genau und augenfällig als das Reagenzglas-Verfahren, hat aber immer noch ihre Anhänger.

Klinisch wissen wir, daß eine exzessive Verminderung der osmotischen Resistenz fast ausnahmslos nur beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus vorkommt. Resistenzverminderungen von über 0,7% NaCl₂ können selbstverständlich bei allen akuten toxischen hämolytischen Prozessen beobachtet werden. Eine mäßige Verminderung der osmotischen Resistenz (0,52—0,58 NaCl) kann aber bei allen Formen auch von erworbenen Hämolysen beobachtet werden. Auf die Möglichkeit einer *erhöhten osmotischen Resistenz* bei hämolytischer Anämie (Cooley und verwandte Formen) sei an dieser Stelle nur kurz hingewiesen. Die Spanne zwischen minimaler und maximaler osmotischer Resistenz wird *Resistenzbreite* genannt. Durch Photometrierung der überstehenden hämolytischen Lösung unter Bezugnahme auf eine 100%ige Hämolysierung können quantitative Resistenzkurven erhalten werden (s. S. 73).

Allgemein wissen wir, daß *bei Kindern* die minimale Resistenz eher etwas erhöht ist. Dasselbe ist der Fall bei *Negern* (Dickstein). Steigt die *Blutalkaleszenz*, z. B. bei starker Säureabgabe des Magens, so hat die osmotische Resistenz eine Tendenz zur Erhöhung; bei azidotischen Zuständen dagegen kann Resistenzherabsetzung eintreten. Bei Einschwemmung von jungen Erythrozyten, insbesondere von *Reticulozyten*, ins Blut, steigt die Resistenz, da die jungen Zellen gegenüber hypotonischen Lösungen weniger fragil sind. *Lezithin und Seifen* wirken im Blut eher resistenzherabsetzend, während *Fette und Cholesterine* die Resistenz steigern. Beim *Stauungsikterus* ist das Gesamtcholesterin im Serum fast stets vermehrt. Darauf führt man die Resistenzserhöhung zurück. Die Verminderung des Gesamt-Cholesterins bei der *perniziösen Anämie* soll nach *Koehn* wenigstens teilweise für die zuweilen beobachtete verminderte osmotische Resistenz verantwortlich sein. Wahrscheinlich spielen dabei aber noch andere Faktoren mit (siehe Seite 256).

Lange Zeit war die Probe auf osmotische Resistenz die einzige Laboratoriumsmethode, die es gestattete, hämolytische Zustände zu erfassen. Ja, man ging sogar so weit, anzunehmen, daß eine normale osmotische Resistenz gegen eine hämolytische Anämie spreche. Diese Auffassung ist heute verlassen. Wir wissen, daß die klassische Prüfung der osmotischen Resistenz bei vielen hämolytischen Anämien ganz normal ausfallen kann. Um solche trotzdem zu diagnostizieren, steht heute eine Reihe weiterer Methoden zur Verfügung.

Die Saponinhämolyse

Die Saponine werden schon seit langem zu Hämolyse-Versuchen herangezogen. Nach *Ponder* ist die Struktur der Saponine aber noch nicht genügend bekannt, um zu verstehen, aus welchen Gründen sie hämolytische Aktivität entfalten. *Winterstein* und *Maxim* haben 1919 mit Bromlösungen lytische Substanzen aus den Saponinen entfernt. *Ruyssen* und *Loos* klassifizierten 1946 die Saponine, soweit dies ihre hämolytischen Eigenschaften betrifft, in 2 Hauptgruppen, nämlich in die steroiden Saponine wie *Digitonin* und in die sauren Saponine wie *Sapoalbin*. Die Hämolyse durch saure Saponine ist sehr ausgesprochen vom pH abhängig.

Bei der experimentellen Saponinhämolyse wird untersucht, bei welcher Konzentration des Saponins mit der im übrigen als indifferent vorausgesetzten Suspensionsflüssigkeit die Erythrozyten

hämolytisch werden. Früher war man der Meinung, daß die Saponinhämolyse von anderen Formen der Hämolyse, insbesondere von derjenigen durch Hypotonie, grundsätzlich verschieden sei. So sprach man von einer Absorptionshämolyse der Lipoidhülle der Erythrozyten durch Saponin (Herrmann und Rohner). Suzzue glaubt an eine Vergrößerung der Membran durch Lipide. Fabre und Simonnet beobachteten nach Einwirken von Saponinen eine stumme Latenzzeit vor Einsetzen der Reaktion. Dies deckt sich durchaus mit den neuesten Beobachtungen von Ponder (siehe Seite 66).

Die Untersuchungen von Ponder und Wilbrandt haben uns gezeigt, daß die Saponinhämolyse grundsätzlich von allen anderen hämolytischen Prozessen nicht unterschieden werden kann. Auch bei ihr handelt es sich um eine *kolloidsmotische Hämolyse*, d. h. die Erythrozyten machen genau gleich wie bei der hypotonischen Hämolyse, eine Transformation von der bikonkaven Form zur sphärischen Form durch und werden schließlich hämolytisch. Sicher sind aber die Bedingungen dieser Hämolyse andere als bei derjenigen durch hypotonische Lösungen, und es ist durchaus denkbar, daß die Saponine spezifisch an den *Cholesterinmolekülen* der Membran angreifen und über diese die kolloidsmotische Hämolyse herbeiführen.

Tempka und Braun haben 1931 über ihre Versuche mit Saponin bei *perniziöser Anämie* berichtet. Sie stellten dabei fest, daß die Saponinresistenz bei dieser Krankheit minimal vermindert war, die Resistenzbreite war verkleinert, der Grad der herabgesetzten Resistenz ging parallel zur Schwere der Krankheit. Die Megalozyten zeigen deutlich höhere Resistenz. Die osmotische Resistenz war bei allen untersuchten Fällen normal. Wahrscheinlich haben die Untersucher jedoch die Zellen nicht gewaschen, sonst hätten sie wie wir zweifellos eine leichte Verminderung der minimalen osmotischen Resistenz festgestellt. Nach Leberbehandlung wurde die Resistenzbreite gegenüber Saponin größer, und die minimale Resistenz erhöhte sich. Im Hinblick darauf, daß die Verfasser ihre Resistenzversuche nicht im Plasma, sondern in physiologischer Kochsalzlösung durchführten, glaubten sie, annehmen zu dürfen, daß Cholesterineinflüsse des Plasmas bei der Saponinhämolyse nicht in Frage kommen. Sie vertraten die Auffassung, daß bestimmte Gifte im Darm die Erythrozyten geschädigt haben und eine verminderte Saponinresistenz herbeiführten. Auf die Frage einer eventuellen chemischen Alteration der Erythrozyten, insbesondere hinsichtlich Cholesterin und Lecithin, sind sie nicht eingetreten.

Bei unseren eigenen klinischen Versuchen sind wir in Anlehnung an die Angaben von Tempka und Braun wie folgt vorgegangen:

19 kleine Reagenzröhrchen werden bereitgestellt, in diese steigende Konzentrationen von Saponin eingefüllt, und zwar in das erste Röhrchen 0,04 mg, in das 2. Röhrchen 0,06 mg usw. bis zu 0,36 mg. Die obersten Röhrchen enthalten 0,40 und 0,46 mg Saponin. Als Saponine verwenden wir eine frische Lösung von Saponin puriss. album (Merck). Die Lösung erfolgt in physiologischer Kochsalzlösung. Die Erythrozyten werden so gewonnen, daß 20—30 ccm Blut in der Kugelmühle sorgfältig defibriniert werden. Die Kugelmühle wird während 20 Minuten geschüttelt, dann die Erythrozyten abzentrifugiert und 3mal 10 Minuten mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. (Die Versuche wurden vor einigen Jahren durchgeführt, nach den heutigen Erkenntnissen wäre eine Defibrinierung in der Kugelmühle zu vermeiden und Oxalat- oder Heparinblut vorzuziehen.) Vom schlußendlichen Erythrozytensediment werden in jedes Röhrchen 0,1 ccm gegeben und auf ein Volumen von 6 ccm in physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt. Zu beachten ist, daß die Erythrozyten erst am Schluß eingefüllt werden; diese werden geschüttelt, bei Raumtemperatur stehengelassen und nach einer Stunde abzentrifugiert. Die Ablesung erfolgte makroskopisch, in einzelnen Fällen — zwecks Kontrolle — auch mit der photometrischen Methode nach W u h s i e n.

Die roten Blutkörperchen wurden gewaschen, um mögliche Einflüsse des Plasmacholesterins und des Plasmalezithins auszuschalten.

Über die Resultate unserer Untersuchungen gibt folgende Aufstellung Aufschluß:

Name	Diagnose	Beginn (mg)	Saponinhämolyse deutlich (mg)	vollständig (mg)	osmot. Hämolyse
	Durchschnitt von				
	10 Normalfällen	0,14	0,20—0,22	0,36—0,38	0,48—0,28
H. M.	Konst. hämol. Ikterus	0,14	0,20	0,40	0,52—0,34
S. F.	Cooley-Anämie	0,14	0,26	0,46	0,46—0,10
S. H.	Cooley-Anämie	0,14	0,26	0,46	0,46—0,10
B. H.	Marchiafava-Anämie	0,18	0,30	0,46	0,50—0,24
S. F.	Marchiafava-Anämie	0,16	0,28	0,46	0,50—0,26
K. F.	Kältehämoglobinurie	0,14	0,20	0,46	0,48—0,28
F. M.	Innenkörperanämie				
	durch Sulfonamide	0,12	0,20	0,46	0,50—0,34
B. L.	Innenkörperanämie				
	durch Sulfonamide	0,10	0,20	0,44	0,50—0,32
S. E.	Perniciosa decomp.	0,10	0,18	0,38	0,50—0,34
S. S.	»	0,12	0,24	0,42	0,50—0,32
S. B.	»	0,12	0,22	0,40	0,48—0,32
M. A.	»	0,12	0,26	0,46	0,50—0,32
M. A.	» später	0,14	0,20	0,40	0,50—0,32
M. A.	» voll kompens.	0,16	0,20	0,36	0,48—0,32
W. J.	Leberzirrhose	0,16	0,24	0,40	0,50—0,24
K. F.	Blutungsanämie	0,14	0,30	0,40	0,46—0,30
P. A.	»	0,14	0,20	0,42	0,48—0,28
M. M.	»	0,16	0,30	0,46	0,48—0,24

Aus unserer Zusammenstellung ergibt sich, daß die Saponinhämolyse bei der dekompensierten *perniziösen Anämie* verstärkt ist, d. h. daß die minimale Resistenz der Erythrozyten gegenüber

Saponin vermindert ist. Die Resistenzbreite ist im Gegensatz zu den Befunden von Tempka und Braun im ganzen eher erhöht. Mit eintretener Kompensation der Anämie verschwindet die Resistenzverminderung, und es tritt sogar, wie bei Fall M. A. ersichtlich, eine Überkompensation ein. Die osmotische Resistenz lag bei diesen Fällen an der obersten Grenze der Norm, bzw. war sie normal. Die Saponinhämolyse der *eigentlichen hämolytischen Anämien* wie des konstitutionellen Ikterus, der Cooley-Anämie, der Marchiafava- und der Kältehämoblobinurie, verhielten sich normal. Bei der Marchiafava-Anämie zeigte sich in 2 Fällen sogar eine erhöhte Resistenz der Erythrozyten, die Minimalresistenz bei allen angeführten hämolytischen Anämien war deutlich erhöht. Ähnlich wie die Perniziosa verhielten sich 2 Fälle von *Innenkörper-Anämie* durch Sulfonamide, die beide eine verminderte minimale Saponinresistenz und eine erhöhte maximale Resistenz, also eine vergrößerte Resistenzbreite aufwiesen. In beiden Fällen war die minimale osmotische Resistenz ebenfalls an der Grenze der Norm. *Blutungsanämien* und *achylische Anämien* verhielten sich vollkommen normal. Ein Fall von achylischer Anämie zeigte sogar eine leicht erhöhte minimale Resistenz gegen Saponin.

Früher war man der Ansicht, daß die Saponinhämolyse eine nicht osmotische Hämolyse sei. Die verminderte Saponinresistenz bei der Perniziosa erklärte man mit Veränderungen im Aufbau der Lipide im Innern der Erythrozyten. Man nahm an, daß die Lipide durch Saponin direkt aus ihrem Gerüst herausgelöst würden und daß dadurch das Hämoglobin austrete.

Heute wissen wir, daß auch die Saponinhämolyse *eine osmotische Hämolyse* ist, wobei es wahrscheinlich ist, daß primär Cholesterinmoleküle am Erythrozyt alteriert werden, die dann allerdings eine normale Sphärozytenbildung bewirken.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß der Saponin-Resistenzbestimmung *praktisch-klinisch heute keine besondere* diagnostische Bedeutung zukommen kann. Wissenschaftlich gesehen, glauben wir, daß der Hämolyse-Mechanismus durch Saponin in einer bestimmten Relation zum chemischen und strukturellen Aufbau des normalen und pathologischen Erythrozyten steht, die jedoch unbedingt noch näherer Aufklärung bedarf.

Die Resistenz gegen Gallensäuren

Die Resistenzprüfung gegenüber Gallensäuren hat darum besonderes klinisches Interesse, weil es sich dabei um Körper handelt, die physiologischerweise vorkommen und bei pathologischen

Zuständen in stark erhöhtem Maße im Körper kreisen. Freeman und Johnson haben 1940 gezeigt, daß nach *fettreichen Mahlzeiten* die Gallensäuren im Chylus vermehrt sind und daß die Konzentration genügt, um eine Hämolyse zu bewirken, wenn der Chylus in den Blutstrom eintritt. Die *intravenöse Injektion* von Gallensäuren bei Hunden erzeugt eine deutlich vermehrte Destruktion der roten Blutkörperchen, was durch die Ausscheidung von Gallenfarbstoffen nachgewiesen wurde. Longini und Johnson haben 1943 gefunden, daß die osmotische Resistenz von Hunde-Erythrozyten nach einer fetten Mahlzeit vermindert ist. Von Freeman und Johnson wird angegeben, daß die Gallensäuren wahrscheinlich in erster Linie antihämolytische Kräfte des Plasmas binden und darum zur Hämolyse führen.

Hinsichtlich der chemischen Konstitution der Gallensäuren und ihrer hämolytischen Aktivität haben Berliner und Schönhaimer 1938 Untersuchungen ausgeführt. Sie zeigten, daß die Oxydation der 3 Hydroxylgruppen der Cholsäure zu Ketongruppen die hämolytische Aktivität deutlich vermindert, während die Entfernung der OH-Gruppe beim C 7-Atom der Cholsäure das Gegenteil bewirkt.

Bezüglich der Kinetik der Gallensäure-Hämolyse erinnern wir uns daran, daß es sehr darauf ankommt, *in welcher Reihenfolge die verschiedenen Substanzen zugeführt werden*. Wird zu Erythrozyten zunächst Gallensäure und dann Serum zugegeben, so resultiert eine Verstärkung der Hämolyse. Wird aber zu den Erythrozyten zuerst das Serum und dann erst die Gallensäure zugefügt, so wird letztere weitgehend durch die antihämolytischen Eigenschaften des Serums gedämpft und es resultiert eine verminderte Hämolyse. Die Verstärkung der Hämolyse durch Zugabe des Serums erst am Schluß wurde einesteils als Komplementwirkung, andernteils aber auch als eine Wirkung auf die pH gedeutet, welche durch das Serum mehr nach der alkalischen Seite verschoben wird. Da die Gallensalze eine sehr starke Oberflächenaktivität entwickeln, ist es ohne weiteres verständlich, daß es bei klinischen Versuchen in entscheidender Weise auf die Reihenfolge der Zugabe der verschiedenen Substanzen ankommt.

Wegen des physiologischen Vorkommens von Gallensäuren haben wir uns speziell auch für die *klinische Seite* des Problems interessiert. Aus oben genannten Gründen haben wir meistens mit gewaschenen Erythrozyten gearbeitet und auf einen Serumzusatz überhaupt verzichtet. Dadurch wurden die Serumeigenschaften bei experimentellen Versuchen ganz ausgeschaltet. Im einzelnen sind wir bei unseren Versuchen wie folgt vorgegangen:

Durch Natrium-Oxalat oder Heparin ungerinnbar gemachtes Blut wird zentrifugiert, 3mal gewaschen und vom Sediment eine 5%ige Aufschwemmung mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. In kleinen Reagenzröhrchen wird aus 20%iger Decholinlösung eine Verdünnungsreihe hergestellt, indem man in das erste Röhrchen 0,05 ccm, in das 2. 0,07, dann weiter 0,10; 0,20; 0,30; 0,40 bis 1,0 gibt. Das Decholin wird mit physiologischer Kochsalzlösung bis zu einem Gesamtvolumen von 2 ccm ergänzt, und am Schlusse wird in jedes Röhrchen 1 ccm der vorher hergestellten 5%igen Erythrozytenaufschwemmung gegeben. Die Verdünnungsreihe wird dann 24 Stunden bei 37° C im Brutschrank stehen gelassen und abgelesen.

Die Resultate bei verschiedenen Krankheiten sind die folgenden:

		Beginn bei ca. d. 20% Lösung	Starke Hämolyse	Osmotische Resistenz
10 normale Fälle		0,15	0,20	0,48 (0,50)—0,32 (0,28)
Perniziöse Anämie				
M. A.	do. unbehandelt	0,10	0,15	0,52—0,56
M. A.	do. behandelt	0,15	0,20	0,50—0,28
K. K.	do. unbehandelt	0,10	0,15	0,46—0,34
K. K.	do. behandelt	0,15	0,20	0,46—0,34
W. E.	do. unbehandelt	0,10	0,15	0,54—0,30
W. E.	do. behandelt	0,15	0,25	0,52—0,28
M. E.	Achyl. Anämie	0,15	0,20	0,50—0,26
A. B.	Konst. häm. Ikterus	0,10	0,20	0,54—0,32
G. L.	do. n. Splenektomie	0,15	0,25	0,62—0,30
G. B.	Innenkörperanämie durch Sulfonamide	0,10	0,20	0,50—0,30
G. B.	Innenkörperanämie durch Sulfonamide n. Abheilg.	0,15	0,25	0,50—0,34
R. F.	Leberzirrhose	0,15	0,25	0,48—0,32
H. E.	Xanthomatose	0,25	0,38	0,50—0,36
K. M.	Pyrogallolvergiftung	0,10	0,25	0,52—0,30
B. H.	Anaemia Marchiafava	0,15	0,20	0,50—0,28

Aus der Zusammenstellung ergibt sich zunächst einmal, daß die *Decholinresistenz* und die *osmotische Resistenz* nicht unbedingt parallel gehen, wenn dies auch meistens zwar der Fall ist. Dafür verweisen wir besonders auf den Fall G. L. mit konstitutionellem hämolytischem Ikterus nach Splenektomie, wo die Decholin-Resistenz normal, die osmotische Resistenz dagegen stark vermindert war. Analog verhält es sich im Fall K. K. der unbehandelten Perniziosa mit verminderter Decholinresistenz und normaler osmotischer Resistenz. In 7 Fällen von unbehandelter *perniziöser Anämie* war in jedem Fall die Decholin-Resistenz minimal vermindert, während die osmotische Resistenz sich unterschiedlich verhielt. In einem Fall war sie normal, in den andern minimal erhöht und in einzelnen Fällen minimal vermindert. Bei *sekundären* und *achylischen Anämien* ist die Decholin-Resistenz normal, desgleichen bei Leberzirrhosen. In einem Fall von *Xanthomatose* war sie ausgesprochen erhöht. Bei toxischen Hämolysen wie bei *Innenkörperanämien* durch Sulfonamide und in einem Fall von *Pyro-*

gallolvergiftung war die Decholinresistenz vermindert. Auch die osmotische Resistenz war bei diesen Kranken geringgradig vermindert. Nach unseren Beobachtungen scheint die *Decholinresistenz dann vermindert zu sein, wenn eine besonders geartete Schädigung des Erythrozyten für die Hämolyse verantwortlich ist*, wobei gleich vorwegzunehmen ist, daß diese Form der Aufbaustörung, die auf Decholin anspricht, beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus offenbar nicht vorliegt.

Versuchsweise haben wir auch eine kleinere Reihe von Decholinresistenzserien angesetzt, wobei wir zu einer Decholinverdünnung in jedes Röhrchen 1 ccm Patientenserum und am Schlusse die Erythrozytenaufschwemmung zugegeben haben. Das Serum hatte damit einen verzögernden Einfluß auf die Hämolyse. Diese war im allgemeinen sehr gleichmäßig und begann bei einer Konzentration von 0,5 ccm 20%igem Decholin. Irgendwelche Anhaltspunkte für eine weniger starke antihämolytische Kraft des Serums im Sinne von Freeman und Johnson bei den oben auf der Tabelle aufgeführten Krankheiten, konnten nicht gefunden werden.

Die Ammoniakresistenz

Während es sich bei der Decholin-Hämolyse um eine solche in saurem Milieu handelt, verändert Ammoniak die Reaktion in alkalischer Richtung. Trotzdem Ammoniak normalerweise nicht im Blutserum gefunden werden kann, haben wir zu unserer eigenen Orientierung klinische Untersuchungen über die Ammoniak-Hämolyse ausgeführt.

Praktisch sind wir dabei so vorgegangen, daß wir von einer auf 1 : 20 verdünnten Ammoniaklösung ausgingen und in eine bereitgestellte Reagenzglasreihe von 9 Röhrchen steigende Mengen von 0,05; 0,07; 0,1; 0,2; 0,25; 0,3 und 0,4 ccm dieser Lösung eingefüllt haben. Wie bei den Decholinversuchen wurde das Volumen in physiologischer Kochsalzlösung auf 2 ccm ergänzt und dann in jedes Röhrchen eine 5%ige Erythrozytenaufschwemmung zugegeben. Die Ablesung erfolgte, nachdem die Probe 24 Stunden bei 37° C aufgestellt worden war. Bei den normalen Fällen setzte die minimale Resistenz bei Röhrchen 0,15 ein, bei 0,25 war das Maximum der Hämolyse erreicht. Die Resistenzbreite ist somit nicht sehr groß.

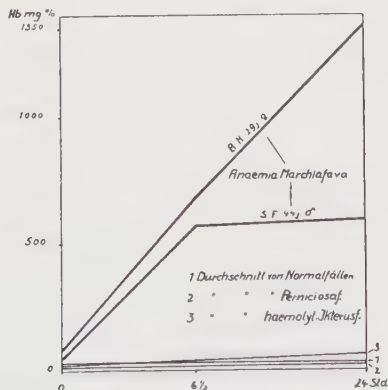
Fälle von konstitutioneller hämolytischer Anämie, von perniziöser Anämie, von Leukämie und von Lymphogranulom zeigten keine wesentlichen Abweichungen der Ammoniakresistenz von der Norm. Einzig ein Fall von *Innenkörperanämie* durch Sulfonamide und ein Fall von *Marchiafavascher nächtlicher Hämoglobinurie* hatten ausgesprochene *verminderte Ammoniakresistenz*. Letzteres ist besonders eigenartig, da wir wissen, daß bei der Marchiafavaschen Anämie normalerweise die Hämolyse im azidotischen Milieu steigt. Es scheint aber, daß auch im alkalischen Milieu nochmals ein Maximum der Hämolysebereitschaft der Erythrozyten vorkommt. In einem Falle von Urämie war die minimale Resistenz

bis auf 0,3 ganz ausgesprochen erhöht; ebenfalls erreichte die maximale Resistenz den abnormalen Wert von 0,7. Wahrscheinlich hängt dies damit zusammen, daß die Erythrozyten durch die bei der Urämie im Blute vorkommenden Ammoniakkörper bereits resistenter geworden sind.

Wegen der geringen Resistenzbreite *eignet sich die Ammoniak-Hämolyse nicht für klinische Versuche*. Unsere Untersuchungen zeigten außerdem — abgesehen von den oben erwähnten Ausnahmen —, daß diese Art von Hämolyse nicht imstande ist, besondere klinische Formen spezifisch zu erfassen oder allgemein für hämolytische Prozesse einen besonders guten Test darzustellen. Da es sich außerdem bei Ammoniak um einen Körper handelt, der unter normalen Bedingungen im Plasma nicht vorkommt, glauben wir nicht, daß es für die Klinik von Wert ist, diese Resistenzprobe weiter zu verfolgen.

Die Wärmeresistenz der Erythrozyten

Durch die Untersuchungen von Schultze, ferner von Burkhardt, Helsted, Isaacs, Brock und Minot sowie von Lesser, Silbermann und Spiegler wissen wir, daß der Tod bei *Verbrennungen* teilweise durch hämolytische Prozesse bedingt ist. Außerdem ist bekannt, daß die geschädigten Erythrozyten vorgängig der Hämolyse eine *Sphärozytenform* annehmen. Neuestens haben Ham, Shen, Fleming und Castle in dieser Richtung ausgedehnte experimentelle Untersuchungen angestellt und insbesondere festgestellt, daß die Erythrozyten, die von



Ergebnisse der Wärmeresistenzprüfung in 2 Fällen von Marchiafavascher Anämie im Vergleich zu Normalen (6 Fälle), zu perniziöser Anämie (6 Fälle) und zu hämolytischer Anämie anderer Genese (4 Fälle) (nach Hegglin und Maier).

47—65° C erhitzt werden, sehr rasch sich zu Sphärozyten umwandeln und Tendenz zu Hämolyse zeigen. Ham und Castle haben aber schon 1940 gezeigt, daß Aufschwemmungen von Erythrozyten, wenn sie bei 37° C aufbewahrt werden, sich in der Richtung zu Sphärozyten umwandeln. Makroskopische Hämolyse wurde bei diesen Vorgängen jedoch nie beobachtet.

Abgesehen von diesen früheren Beobachtungen haben Hegglin und Maier den *Begriff der Wärmeresistenz in Form eines spezifischen Testes zur Erkennung der Marchiafavaschen Anämie* in die Diagnostik der hämolytischen Anämien eingeführt.

Es handelt sich dabei darum, daß nicht Erythrozytenaufschwemmungen oder durch einen Zusatz ungerinnbar gemachtes Blut beobachtet werden, sondern es wird ganz einfach in ein steriles Reagenzröhrchen, in welches mit absolut trockener Nadel, die mit netzmittelartigen Desinfizienzien nicht in Berührung war, etwas Blut eingefüllt, dann für 6½ Stunden bei 37° C stengelassen und die am Blutkuchen eingetretene Hämolyse beobachtet. Ein Kontrollröhrchen, das bei Kälte aufbewahrt wird, darf keine Hämolyse zeigen. Zur Spezifität des Testes bei der Marchiafavaschen Anämie gehört ferner, daß in der Wärme bei Zusatz einer gerinnungshemmenden Substanz (Oxalat, Zitrat, Heparin) keine Hämolyse eintritt.

Im Gegensatz der von Berghem und Fahraeus beobachteten Hämolyse von defibriniertem Blut infolge Lysolezithinbildung, die beim mehrmaligen Aufschütteln sich verkleinert, verstärkt sich die Hämolyse beim Aufschütteln des von uns eingeführten Testes recht erheblich.

Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß bei 50 Blutproben von an verschiedenen Krankheiten leidenden Personen weder nach 6, noch nach 24 und 48 Stunden eine nennenswerte Hämolyse eintritt. Bei 7 Fällen von sekundärer Anämie verschiedener Genese (Eisenmangel-, infektiöse Anämie usw.) ergab die Wärmeresistenzbestimmung ein negatives Resultat. In 12 Fällen von perniziöser Anämie mit 27 Bestimmungen zeigt das Blut im Brutschrank leichte Tendenz zur Hämolysezunahme. Diese wirkt sich aber erst nach längerer Zeit (48 Stunden) aus, und es ist auch dann durch die unmittelbare Beobachtung kaum wahrzunehmen, was praktisch bei der Beurteilung der Wärmeresistenz ins Gewicht fällt. Zwei Fälle von konstitutionellem hämolytischem Ikterus und zwei Fälle von erworbener hämolytischer Anämie ergaben ebenfalls vollständig negative Resultate. Keine vermehrte Hämolyse zeigte sich auch in einem Fall von Kältehämoglobinurie, in einem Fall von akuter toxischer Hämolyse. Vor kurzem sahen wir einen Fall von Loutitscher Anämie, bei dem der Test stark positiv war. Mit Heparinzusatz war die Probe jedoch immer noch stark positiv, was eine Marchiafava-Anämie ausschließen ließ. Bei einem zweiten Kranken mit Loutitscher Anämie, jedoch mit schwächerer Hämolyse

lyse, war der Test negativ. Demgegenüber zeigten 2 Fälle von Marchiafavascher Anämie immer wieder eine sehr ausgesprochene Hämolyse am Blutkuchen bei Beobachtungen nach 6 $\frac{1}{2}$ und 24 Stunden. Die Zuverlässigkeit des Testes wurde übrigens nach uns von Dacie sowie von Damm und Ratschow bestätigt.

Die mechanische Resistenz der Erythrozyten

Ohne auf klinisch pathologische Prozesse einzugehen, haben sich 1884 bereits Meltzer und Welch sowie 1916 Rous und Turner mit der mechanischen Fragilität der Erythrozyten befaßt.

Als erster Kliniker hat Roth im Jahre 1912 die Beobachtung gemacht, daß Erythrozyten von Kranken mit hämolytischer Anämie beim Defibrinieren in der Kugelmühle ausgesprochen verletzlich sind und daß die überstehende Flüssigkeit noch einen beträchtlichen Hämoglobingehalt aufwies. Bei andern Kranken oder bei gesunden Personen konnte er dieses Phänomen nie beobachten. Mit dieser Beobachtung führte er den Begriff der mechanischen Resistenz der Erythrozyten ein.

Erst im Jahre 1929 griff Brown die alten Beobachtungen von Roth wieder auf und versuchte mit einer Standardisierung der Methode bestimmte Gesetzmäßigkeiten bei verschiedenen Anämien herauszufinden. Er stellte besonders fest, daß bei der perniziösen Anämie die mechanische Resistenz vermindert war, trotzdem die osmotische Resistenz keine Abweichungen von der Norm zeigte.

Neuerdings haben dann Damashek und Miller, Stats, Tsai und weitere Mitarbeiter die erhöhte mechanische Fragilität von *agglutinierten* roten Blutkörperchen beobachtet. Shen, Ham und Fleming fanden zudem eine verminderte mechanische Resistenz von *erwärmten* roten Blutkörperchen. Shen kommt das Verdienst zu, die technischen Bedingungen, welche brauchbare Vergleichsresultate ergeben, genau studiert zu haben.

Die Autoren fanden zunächst, daß bei einer Blutprobe, welche in 6 Portionen aufgeteilt wird, die mechanische Hämolyse, berechnet auf die gesamt mögliche Hämolyse der betreffenden Blutprobe gleichmäßig zwischen 2,8 und 3,2% schwankt. Bei 6 verschiedenen Normalpersonen variierte die Hämolyse zwischen 2,6 und 3,4%. Es ergab sich ferner, daß das prozentuale Volumen der roten Blutkörperchen, bzw. der Hämatokrit von maßgebendem Einfluß auf die Größe der mechanischen Hämolyse ist, d. h. bei Kranken mit niederem Hämatokrit ist die mechanische Hämolyse gering. Um brauchbare Vergleichswerte zu erhalten, ist es darum nötig, vor Ansetzen des Versuches die Hämatokritwerte auf einen bestimmten Normalwert z. B. auf 40% durch Zugabe oder Wegnahme von Plasma auszugleichen. Aber selbst bei gleichen Hämatokriten hat das mittlere Erythrozytenvolumen einen Einfluß auf die verschiedenen mechanischen Resistenzen. Immerhin ist dieser Fehler sehr gering und praktisch zu vernach-

lässigen, da die mechanische Fragilität auf Prozente der maximalen Hämolyse derselben Blutprobe bezogen wird.

Die genannten Autoren stellten ferner fest, daß die mechanische Fragilität durch verschiedene Einflüsse geändert wird. So fanden sie zunächst eine Parallelität zur osmotischen Resistenz, d. h. Kugelzellen oder *Sphärozyten* sind sowohl gegen osmotische Einflüsse als auch gegen mechanische Schädigungen stärker vulnerabel. Als zweite Ursache für eine Steigerung der mechanischen Hämolyse fanden sie die *Kohäsion* der Erythrozyten. Es wurden künstlich Kohäsionen durch Isoagglutinine herbeigeführt, d. h. blutgruppenunverträgliches Blut wurde zusammengebracht und zur Agglutination gebracht. Wenn die Titer genügend hoch waren (z. B. in einem Falle 1024), stieg die mechanische Fragilität bis auf 13,2 % an. Analoge Beobachtungen konnten auch bei Kälteagglutininen gefunden werden, dies besonders dann, wenn bei deren Anwesenheit die mechanische Resistenz nicht wie normalerweise bei 37° C, sondern bei 15—20° C geprüft wurde. In einem Falle mit Titer von 1 : 640 wurde dabei eine Hämolyse von 23,6 % gemessen. In einer Probe von sauerstoffhaltigem Sichelzellblut betrug die mechanische Fragilität 4,6%, bei Sichelzellbildung, d. h. in einer Stickstoffatmosphäre stieg sie bis auf 18% an. Als drittes Moment, das einen Einfluß auf die mechanische Resistenz zu haben scheint, wird die *Zellmembran* genannt. Veränderungen derselben ändern auch die mechanische Verwundbarkeit. So fand Shen, daß Blut, welches im Eigenplasma eine mechanische Resistenz von 2,1 % zeigte, suspendiert in isotonischer Kochsalzlösung eine solche von 5% ergab. Wenn man dieselben Blutkörperchen jedoch wieder in Plasma zurückbrachte, sank die Hämolyse auf den Ausgangswert zurück. Im Glukose-Milieu, in welchem die osmotische Resistenz der Erythrozyten bekanntlich ansteigt, d. h. die Fragilität kleiner wird, stieg die mechanische Fragilität von 4,8 bis auf 31%. Aus diesen Beobachtungen wurde geschlossen, daß es Membranveränderungen sind, welche die mechanische Fragilität steigern.

In bezug auf *die Klinik* zogen die Autoren folgende Schlüsse: Wenn der Hämatokrit ansteigt, d. h. die Blutkörperchen sich vermehren, steigt die mechanische Fragilität, und es tritt ein normaler Abbaumechanismus, der eine Polyglobulie verhindert, in Funktion.

Bei konstitutionellem hämolytischem Ikterus fand sich die oben experimentell gefundene Korrelation zwischen osmotischer und mechanischer Fragilität. Beide Prüfungen veränderten sich nach Splenektomie in dem Sinne, als die Resistenz sich nachher er-

höhte. Bei Kranken mit Verbrennungen und Hämoglobinurie fanden sich die Erythrozyten sphärisch verändert und zeigten eine verminderte osmotische und mechanische Resistenz. Die erhöhte mechanische Fragilität bei perniziöser Anämie wurde auf Veränderungen der Zellmembran bezogen, weil keine verminderte osmotische Resistenz gefunden wurde. Der Einfluß der Kohäsion zeigte sich klinisch bei Fehltransfusionen, bei Anwesenheit von Kälteagglutininen sowie bei Experimenten mit Sichelzellanämie. In allen diesen Fällen war die osmotische Resistenz normal.

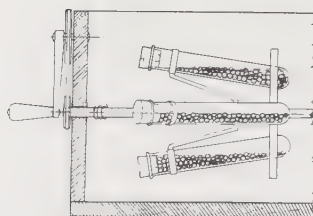
Bei unseren eigenen Versuchen über die mechanische Resistenz sind wir in Anlehnung an die Technik von Shen, Castle und Fleming wie folgt vorgegangen:

In ein mit 0,05 ccm Liquemin «Roche» beschicktes steriles 10-ccm-Zentrifugen-Röhrchen werden mit trockener Nadel 10 ccm Blut aus der Vene des Pat. entnommen. Je nach den Verhältnissen benötigt man im ganzen 20—30 ccm Blut. Zunächst wird ein Hämatokrit angesetzt, dieser abgelesen und die Gesamtblutmenge durch Zugabe oder Wegnahme von Plasma auf einen Hämatokrit von 40% gebracht. Dann werden 10 ccm des so vorbereiteten Blutes in ein steriles Reagenzröhrchen verbracht, das 24 runde Glasperlen von einem Durchmesser von 3 mm enthält, mit einem Gummistopfen versehen und mit Paraffin wasserdicht abgedichtet. Nun wird das Röhrchen in eine Rotationsmaschine gebracht, wobei seine schräge Lage erlaubt, daß die Perlen sowohl an der Peripherie der Zirkumferenz als auch in der Längsachse verschoben werden. Nach unserer Erfahrung ist es bei der Bestimmung der mechanischen Resistenz nach dieser Methode gar nicht gleichgültig, was für ein gerinnungshemmendes Mittel zum Blut zugesetzt wird. Versuche an verschiedenen Patienten ergaben folgendes:

Mechanische Hämolysen bei 37° bei gleichen Bedingungen in ‰					D pH bei 37°
Fall	A	B	C	D	
10 ccm Blut + 0,05 ccm Liquemin «Roche»	1,9	3,6	1,3	3,3	7,34
10 ccm Blut + 1 ccm 1/10 mol. Na. Oxalat	1,5	3,4	1,0	3,0	7,34
10 ccm Blut + Ammonium Kal. Oxalat nach Wintrobe	2,2	4,2	1,8	3,9	7,21
10 ccm Blut + 1 ccm 3 1/2%iges Natr. citr.	2,0	3,4	1,5	1,7	7,17
Serum venös					7,37

Es zeigt sich, daß mit Liquemin oder Na. Oxalat 1/10 molar die pH am wenigsten nach der sauren Seite verschoben wird und außerdem die Hämolysenwerte sehr gleichartig ausfallen, während das Gemisch von Wintrobe trotz Isotonie eine beträchtlich stärkere Hämolysen mit Abfall der pH (mit Glaselektrode bestimmt) bewirkt. Gleichartig wirkt Natrium citricum. Aus diesen Gründen empfehlen wir, bei den Versuchen mit Liquemin oder mit Na. Oxalat 1/10 mol. zu arbeiten.

Das Ganze befindet sich in einer Temperatur von 37°, in unserem Falle in einem Wasserbad. Normalerweise rotieren wir 2 Stunden, wobei 22 Umdrehungen pro Minute erfolgen.



Halbschematische Darstellung des Apparates zur Bestimmung der mechanischen Resistenz.

Für die nachfolgende Ausrechnung der Hämolyse benötigen wir folgende Werte:

1. Der Leerwert a muß wegen der interferierenden Plasmafärbung abgezogen werden. Er wird erhalten durch Verdünnung von 1 ccm Plasma vor der Rotation mit 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung.
2. b wird erhalten wie a, jedoch wird dafür das Plasma nach der Rotation verwendet.
3. c ist die total mögliche maximale Hämolyse der Blutprobe. Diese wird erhalten, indem das Ausgangsvollblut, nachdem es auf den Hämatokrit von 40% eingestellt wurde, im Verhältnis 1 : 100 mit Aqua bidestillata gemischt wird.

Die prozentuale mechanische Hämolyse beträgt dann

$$\frac{b - a}{c - a} \text{ in Prozenten}$$

Die Ausrechnung der Werte erfolgte nach Heilmeyer* im Stufenphotometer von Zeiss mit Küvette 0,5 cm und Filter S 57 (gelb). Besonders zu beachten ist, daß bei der Reduktion des Hämoglobins nur ganz wenig Natriumhydrosulfid zugesetzt wird, damit nicht eine zusätzliche Trübung in den Küvetten die Werte unbrauchbar macht. Die Ausrechnung geschieht dann wie folgt:

$$\frac{g \text{ Hämoglobin} = E \cdot 33 \cdot \text{Verdünnung}}{100}$$

12 gesunde Versuchspersonen ergaben mit unserer oben beschriebenen Technik folgende Werte:

Normalfälle	Mechanische Hämolyse im Plasma ‰ Hb.	Osmotische Resistenz ‰ NaCl
L. H.	2,6	0,48—0,30
H. A.	2,2	0,46—0,32
K. A.	1,5	0,50—0,30
H. H.	2,4	0,46—0,32
L. B.	3,4	0,50—0,32
A. H.	2,6	0,50—0,36
A. E.	1,3	0,42—0,28
T. A.	1,9	0,46—0,26
D. H.	1,9	0,48—0,30
D. E.	2,0	0,48—0,32
Sch. T.	1,7	0,48—0,30
F. M.	1,3	0,44—0,32
W. J.	2,4	0,46—0,34

* Neuerdings ziehen wir eine Oxy-Hb-Methode mit Bestimmung in einem Elektrospektrophotometer vor.

Es zeigte sich, daß bei Normalfällen die mechanische Resistenz im allgemeinen nie über 3,5% liegt und daß die höchsten Normalwerte häufig bei solchen Personen zu finden sind, die auch eine osmotische Resistenz zeigen, die minimal an der oberen Grenze der Norm liegt.

In folgender Tabelle ist eine Anzahl von Blutkrankheiten aufgeführt, bei denen die mechanische Resistenz zusammen mit der osmotischen Resistenz bestimmt wurde:

	Mechanische Hämolyse im Plasma o/o Hb.	Osmotische Resistenz o/o NaCl
<i>Perniciosa</i>		
R. V. behandelt	2,9	0,46—0,28
B. E. behandelt	1,9	0,50—0,34
T. M. unbehandelt	2,8	0,54—0,38
R. E. behandelt	3,0	0,46—0,30
G. I. behandelt	2,0	0,50—0,32
<i>Achylische Anämie</i>		
St. G.	3,3	—
B. L.	2,5	0,50—0,32
St. G.	3,1	0,54—0,30
<i>Blutungsanämie</i>		
W. E.	2,6	0,48—0,30
B. S.	1,5	0,48—0,32
<i>Leukämie</i>		
B. T. Myeloblasten-Leukämie	3,1	0,62—0,34
V. H. Chron. myeloische Leukämie mit starker hämolytischer Komponente	4,1	0,54—0,34
B. E. Myeloblasten-Leukämie	5,4	0,52—0,26
B. E. Myeloblasten-Leukämie, später	4,1	0,54—0,30
<i>Urämie</i>		
H. A.	3,5	0,46—0,30
<i>Leberzirrhose</i>		
St. E.	3,5	0,46—0,30
S. E.	2,7	0,44—0,24
H. E.	2,2	0,44—0,32
<i>Innenkörperanämie durch Irgafen</i>		
Z. L.	4,8	0,52—0,34
<i>Konstitutioneller hämolytischer Ikterus</i>		
A. L.	4,6	0,66—0,46
B. Ch.	3,4	0,52—0,40
<i>Marchiafava-Anämie</i>		
B. H.	3,5	0,52—0,28
S. F.	1,5	0,48—0,26

Wir finden, daß im allgemeinen dann, wenn die osmotische Resistenz vermindert ist, auch die mechanische Resistenz von der Norm abweicht und eine erhöhte Fragilität sichtbar wird. In einzelnen Fällen ergaben sich pathologische Werte bei Bestimmung

der osmotischen Resistenz, ohne daß die mechanische Resistenz vermindert war (Leukämie, Perniciosa, konst. häm. Ikterus), doch darf angenommen werden, daß in gewissen andern Fällen, die uns leider nicht zur Verfügung standen, so bei Sichelzellanämie, auch das umgekehrte Verhalten eintritt.

Im Gegensatz zu Shen, Castle und Fleming haben wir aber bei behandelter und unbehandelter Perniciosa mit diesem Vorgehen keine nennenswerte erhöhte mechanische Fragilität feststellen können. Aus diesen Gründen haben wir versucht, die von diesen Autoren eingeführte Technik zu verbessern. Wir sind dabei von der Tatsache ausgegangen, daß nach 24stündiger Inkubation bei 37° C sowohl die osmotische Resistenz als auch die mechanische Resistenz sich im Sinne einer erhöhten Fragilität verändern. Für diese Bestimmung haben wir die Hälfte des entnommenen Blutes, wie oben beschrieben, sofort verarbeitet und die andere Hälfte für 24 Stunden bei 37° C unter sterilen Bedingungen in den Brutschrank gestellt. Nach Ablauf dieser Zeit wurde genau wie am Vortage die mechanische und die osmotische Resistenz bestimmt. Selbstverständlich ist, daß die Einstellung des Hämatokrites am Vortage in der Gesamtblutmenge erfolgt. Für den von uns eingeführten Test möchten wir die Bezeichnung *«Inkubations-Resistenz»* einführen, wobei wir eine *osmotische* und eine *mechanische Inkubationsresistenz* unterscheiden können. Wie sich die klinischen Resultate verhalten, veranschaulicht untenstehende Tabelle.

Normalfälle	Sofort		Inkubationsresistenz nach 24 Std.	
	mech. Res. ‰ Hb.	osmot. Res. ‰ NaCl	mech. Res. ‰ Hb.	osmot. Res. ‰ NaCl
T. A.	1,9	0,46—0,26	3,3	0,52—0,28
Sch. T.	1,7	0,48—0,30	2,1	0,52—0,28
F. M.	1,3	0,44—0,32	2,8	0,54—0,30
W. J.	2,4	0,46—0,34	3,6	0,54—0,30
R. F.	1,2	0,42—0,28	1,7	0,52—0,30
S. M.	1,3	0,44—0,30	1,9	0,52—0,30
S. F.	1,0	0,48—0,32	1,8	0,54—0,32
Sch. F.	1,2	0,46—0,30	2,5	0,54—0,30
B. P.	0,76	0,48—0,30	3,8	0,54—0,30

Es ist ersichtlich, daß die mechanische Inkubationsresistenz bei *Normalen mit unserer Methode nach 24 Stunden bis maximal 3,8% ansteigt*, während die *minimale osmotische Resistenz sich bis auf 0,56% verringerte*. Die maximale osmotische Resistenz verschob sich nicht deutlich nach oben.

Bei verschiedenen Blutkrankheiten konnten folgende Resultate erhalten werden:

		Sofort		Inkubationsresistenz nach 24 Std.	
		mech. Res. o/o Hb.	osmot. Res. o/o NaCl	mech. Res. o/o Hb.	osmot. Res. o/o NaCl
Perniziöse Anämie					
R. V.	behandelt	2,2	0,44—0,28	6,9	0,66—0,30
G. I.	»	2,0	0,50—0,32	4,2	0,52—0,30
G. I.	»	1,6	0,46—0,30	4,1	0,58—0,32
R. E.	»	3,0	0,46—0,30	3,8	0,54—0,32
R. E.	»	1,0	0,46—0,34	4,8	0,56—0,28
Sch. M.	unbehandelt	1,1	0,56—0,30	25,6	0,56—0,28
Sch. M.	behandelt	2,3	0,48—0,28	7,7	0,42—0,24
B. L.	unbehandelt	1,2	0,46—0,32	7,7	0,54—0,28
S. A.	unbehandelt	2,0	0,48—0,36	14,3	0,56—0,38
S. A.	behandelt	2,4	0,48—0,32	4,8	0,56—0,36
S. A.	»	2,4	0,48—0,32	4,8	0,56—0,36
Perniziöse Anämie					
L. E.	unbehandelt	2,4	0,44—0,30	10,8	0,58—0,30
L. E.	behandelt	1,6	0,48—0,32	8,0	0,54—0,34
Marchiafava-Anämie					
S. F.		1,0	0,48—0,26	6,2	0,56—0,26
Leberzirrhose					
Sp. E.		2,2	0,46—0,26	2,7	0,54—0,32
H. E.		2,2	0,44—0,32	2,5	0,50—0,28
Pigmentzirrhose					
K. B.		0,3	0,48—0,34	9,1	0,66—0,36
W. E.		20,6	0,42—0,32	24,5	0,58—0,42
Blutungsanämie					
K. A.		1,1	0,46—0,30	3,8	0,56—0,32
F. B.		1,7	0,48—0,32	3,5	0,54—0,32
Myeloblasten-Leukämie					
St. M.		5,2	0,54—0,28	9,8	0,66—0,40
Innenkörperanämie durch Elkosin					
Z. R.		2,3	0,48—0,28	13,2	0,66—0,38
Sulfhämoglobinämie ohne Innenkörper					
W. M.		1,7	0,40—0,26	3,1	0,50—0,34
Chron. Malaria ohne Anämie					
A. M.		1,2	0,46—0,32	6,4	0,52—0,36
Ders. m. Schwarzwasserfieber		5,6	0,58—0,32	19,4	0,70—0,26
Ikterus intermitt. juv.					
G. H.		2,3	0,48—0,36	5,0	0,56—0,36
R. M.		1,2	0,42—0,30	7,4	0,52—0,36
Hämol. Anämie Typ. Loutit					
G. J.		1,4	0,62—0,36	7,1	0,70—0,30
Konstitut. hämol. Anämie					
B. C. vor Splenektomie		3,3	0,48—0,34	8,3	0,70—0,32
B. C. nach Splenektomie		1,9	0,52—0,34	7,5	0,64—0,32
R. R. vor Splenektomie		1,4	0,44—0,32!	7,7	0,70—0,24
R. E. «gesunde Mutter» von Obigem		1,8	0,48—0,30	22,9	0,66—0,30
J. R. «gesunde Schwester» eines sicheren Falles		1,3	0,46—0,30	5,2	0,64—0,30

Perniziöse Anämie	Sofort		Inkubationsresistenz nach 24 Std.	
	mech. Res. ‰ Hb.	osmot. Res. ‰ NaCl	mech. Res. ‰ Hb.	osmot. Res. ‰ NaCl
<i>Träger von Kälteagglut.</i>				
C. P. Titer 1:128 Ampl. bis 10°	2,9	0,40—0,26	4,1	0,58—0,30
<i>Thalassaemia minor</i>				
P. H.	1,1	0,38—0,26	6,5	0,58—0,26
<i>Renale Anämie</i>				
R. B.	1,9	0,46—0,28	21,7	0,66—0,34
B. M.	1,7	0,42—0,28	4,8	0,52—0,34
<i>Multiplies Myelom</i>				
G. A.	0,9	0,42—0,30	3,0	0,52—0,40
<i>Hepatitis epidemica</i>				
G. E. mit hämol. Beteiligung	1,5	0,48—0,28	9,4	0,58—0,32
S. W. ohne Hämolysse	1,2	0,46—0,30	1,6	0,56—0,30

Aus der Zusammenstellung erschen wir, daß das Band der *Resistenzbreite*, sowohl der osmotischen als der mechanischen Schädigung, bei Blutkrankheiten ganz bedeutend *auseinandergezogen wird*. Unterschiede werden viel deutlicher. Bei der *Perniciosa* zeigt sich vor allem, daß die mechanische Inkubationsresistenz in den unbehandelten Fällen ganz enorm hoch wird und nach Behandlung auf niedrigere Werte zurückgeht, die jedoch noch nicht denjenigen von Normalpersonen entsprechen. Die minimale osmotische Inkubationsresistenz ist in den unbehandelten Fällen ebenfalls beträchtlich vermindert, geht jedoch nach Behandlung nicht in dem Maße zurück, wie die mechanische Inkubationsresistenz. Shen, Castle und Fleming glauben, daß die bei ihnen schon in der Sofort-Reaktion erhöhte mechanische Fragilität auf Veränderungen der Erythrozytenmembran zurückgeführt werden muß. Sie stützen sich dabei besonders darauf, daß die osmotische Resistenz üblicherweise bei der Perniciosa normal sei. Diese Annahme stimmt wohl in den meisten Fällen. Bei vielen Kranken aber haben wir in eigenen Versuchen feststellen können, daß die minimale osmotische Resistenz eben doch sehr häufig, wenn auch in kleinem Ausmaß, vermindert ist und daß diese Verminderung heute nicht mehr als etwas ganz Besonderes angesehen werden darf. Wenn wir uns an die neuesten Ansichten von Ponder erinnern, so wissen wir, daß die Membran der Erythrozyten ein integrierender Bestandteil der ganzen Zelle ist, die durch bestimmte Moleküle gebildet wird, die auch im Inneren des Erythrozyten enthalten sind. Die sehr deutlich verminderte mechanische und die häufig leicht verminderte osmotische Resistenz wird unserer Auffassung nach nicht durch spezielle Verhältnisse in der Erythrozytenmembran, sondern durch den besonderen mangelhaften Bau

des ganzen roten Blutkörperchens bedingt. Bei der *Marchiafava-Anämie* ist die mechanische Inkubationsresistenz ebenfalls vermindert, während die osmotische Inkubationsresistenz an der unteren Grenze der Norm liegt. Eigentümlicherweise verhielten sich zwei Fälle von Leberzirrhose sowohl bei der mechanischen als bei der osmotischen Inkubationsresistenz fast normal.

Demgegenüber sind die Resultate bei zwei Kranken mit splenomegaler *Pigmentzirrhose* deutlich in Richtung von Hämolyse ausgefallen. *Blutungsanämien* zeigen eine Lädierbarkeit der Erythrozyten, die nach unserer Eichung an der oberen Grenze der Norm liegt, was mit den Befunden von Heilmeyer, die er aus der Urobilinausscheidung gewonnen hat, übereinstimmt. *Leukämien* und *Myelome* können eine vermehrte Hämolyse zeigen, brauchen dies aber nach unseren Beobachtungen nicht unbedingt zu tun. *Innenkörperanämien* zeigen eine vermehrte Lädierbarkeit der Erythrozyten, wohingegen *Sulfhämoglobinanämien* dies nicht zeigen, was auch mit der Erfahrung der Lebensdauer dieser Zellen übereinstimmt. *Hepatitis* lassen sich in solche mit und in solche ohne Erythrozytenschädigung einteilen. *Juvenile Ikterusfälle* vom Typus Meulengracht zeigen eine Hämolysetendenz (siehe Seite 276).

Bei den eigentlichen *hämolytischen Anämien* kommt die Hämolyse auch bei solchen Kranken klar zum Vorschein, die im klassischen Sofortversuch eine erhöhte osmotische Resistenz zeigen. Dies betrifft sowohl den konstitutionellen hämolytischen Ikterus wie auch einen Fall von *Thalassämie*. Auch auf die interessante Möglichkeit, mit den angegebenen Untersuchungsmethoden *latente Zwischenträger* beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus zu erfassen, muß speziell hingewiesen werden. Von Bedeutung scheint mir auch der Fall G. P., der mit nur wenig *Kälteagglutinin* im Serum (bei Pneumonie) und fehlender Anämie bereits eine deutliche Hämolyseneigung zeigte.

Analog zu den Versuchen von Shen, Castle und Fleming haben wir ebenfalls in vier Fällen Versuche der mechanischen Resistenz von Erythrozyten mit gruppenfremdem Serum angesetzt. Die Versuche wurden sowohl mit inaktiviertem als auch mit aktivem Plasma durchgeführt. Die zu erwartende Agglutination der Erythrozyten war makroskopisch sehr gut sichtbar. Im Gegensatz zu den amerikanischen Autoren bekamen wir jedoch keine verminderte mechanische Resistenz; im Gegenteil: die mechanische Resistenz war sowohl im Sofortversuch als auch im Inkubationsversuch höher als normal (siehe Tabelle). Es ist jedoch durchaus möglich, daß unsere Versuchsbedingungen nicht ganz identisch waren, indem vielleicht die Glaskugeln leichter waren

und deshalb die stark aneinandergeklebten Erythrozyten weniger schädigen konnten. In der Erwartung, daß wegen zusätzlicher Hämolysin- (bzw. Komplement-) wirkung durch Inaktivierung des agglutinierenden O-Plasmas die mechanische Resistenz höher wird, haben wir einen solchen Versuch angesetzt. Sowohl im Sofortversuch als auch nach Inkubation trat jedoch eine verstärkte Hämolysen ein, deren Ursache nicht klar ist und welche man vielleicht als Zerstörung von antihämolysischen Faktoren in der Wärme deuten muß (Van den Broeke, Martin du Pan).

	Normale mech. Res. im Eigenplasma		im Plasma Gruppe 0		Im Plasma Gruppe 0 inaktiviert	
	sobor	nach 24 h % Hb.	sobor	nach 24 h % Hb.	sobor	nach 24 h % Hb.
W. K., Erythrozyten Gruppe B	2,3	4,2	1,1	2,1	2,5	8,9
J. M., Erythrozyten Gruppe A	1,7	2,6	2,1	3,1	2,7	9,2
H. H., Erythrozyten Gruppe B	3,0		1,5		1,7	
A. H., Erythrozyten Gruppe A	2,6		1,4		1,6	

Die Frage, ob die *Kohäsion* für die in vivo beobachtete verstärkte Hämolysen z. B. bei Transfusionszwischenfällen und bei hohem Titer von Kälteagglutination verantwortlich ist, ist, wennschon diese Erklärung sehr einleuchtet, noch nicht mit Sicherheit entschieden. Es darf diskutiert werden, ob ein hoher Agglutinationstiter durch Kohäsion eine vermehrte mechanische Hämolysen herbeiführt oder ob lediglich als Folge der Membranschädigung durch Agglutinine eine direkte kolloidosmotische Hämolysen ohne oder nur mit gleichzeitig wirksamer mechanischer Schädigung der Erythrozyten erfolgt.

Abgesehen von der oben beschriebenen Technik der mechanischen Hämolysen im Eigenplasma des Patienten, haben wir versucht, auch diejenige der *bloßen gewaschenen Erythrozyten* in physiologischer Kochsalzlösung zu ermitteln. Die roten Blutkörperchen wurden zu diesem Zwecke dreimal gewaschen (es handelte sich wie oben um Liquemin-Blut). Vom Sediment wurde eine 5%ige Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt und diese wie üblich in die Rotationsmaschine gegeben. In etwa 40 bestimmten Normalfällen ergab sich eine Schwankung der Sofort-Hämolysen von 1,9—18,9% bei normaler osmotischer Resistenz. Die große Schwankungsbreite zeigt, daß es offenbar sehr schwierig ist, gleichartige Verhältnisse zu schaffen, was durch die ungleichmäßige Waschwirkung erklärlich ist: die Erythrozyten werden bereits vorgeschädigt, und es wird die antisphärische Substanz von Ponder im einzelnen Fall recht ungleichmäßig weggewaschen. Allgemein ergab sich bei Blutkrankheiten dann auch eine verminderte mechanische Resistenz, besonders bei unbehandelter Perniciosa, während diejenige bei einem Fall von konstitutionellem hämolysischem Icterus mit minimaler osmotischer Resistenz von 0,56 als normal zu bezeichnen war. Die Resultate hatten eine solche Streubreite, daß wir von vornherein an ihrer Brauchbarkeit zweifelten und die Methode in dieser Form als ganz ungeeignet ansehen müssen.

Die Untersuchung der mechanischen statt der osmotischen Resistenz mit hypotonischer Kochsalzlösung hat theoretisch den Vorzug, daß es sich um einen Test handelt, der Verhältnisse nachzuahmen versucht, wie sie in vivo denkbar sind. Wir sind uns klar, daß die Prüfung gegenüber Hypotonie in NaCl-Lösung eigentlich nicht physiologisch ist.

Die Untersuchung der mechanischen Resistenz bedingt aber die Anschaffung einer Rotationsmaschine und setzt außerdem eine genaue quantitative Hb-Bestimmung mit einem Photometer voraus. Dazu ist ein nicht unbeträchtlicher Zeitaufwand einzusetzen. Auf unseren Erfahrungen mit der mechanischen Inkubationsresistenz fußend, haben wir versucht, die Prüfung auf osmotische Resistenz dadurch zu verfeinern, daß wir nach der Blutentnahme von der weiteren Verarbeitung das Röhrchen 24 Stunden im Brutschrank stehen lassen und erst dann den Versuch mit der hypotonischen NaCl-Lösung ansetzen. Die minimale osmotische Resistenz bei Normalfällen stieg dabei auf 0,56% NaCl. (Siehe Tabellen Seiten 126 und 127.) Darüberliegende Werte sind pathologisch. Unsere Resultate zeigen, daß die *osmotische Inkubationsresistenz* mit der mechanischen Resistenz vielfach, aber nicht immer parallel geht. Die osmotische Inkubationsresistenz kann unter Umständen nur wenig, aber deutlich vermindert sein, währenddem die mechanische Inkubationsresistenz sehr ausgesprochen erniedrigt ist. Letzteres Phänomen kommt sehr deutlich bei der unbehandelten Perniciosa zum Vorschein. Wahrscheinlich ist, daß dies durch spezielle chemische Veränderungen im Erythrozytenaufbau zu klären ist. Es muß dabei besonders an die Störungen im Phosphatid- und Lecithingehalt usw. erinnert werden, wie dies Erickson und Mitarbeiter festgestellt haben. Es ist Sache der weiteren Forschung, diese Phänomene quantitativ zu erfassen und miteinander zu vergleichen. *Für praktische klinische Zwecke stellte die Prüfung der osmotischen Inkubationsresistenz einen wesentlich einfacheren Test dar als die mechanische Resistenzprüfung*, und sie ist deshalb geeignet, letztere bis zu einem gewissen Grade zu ersetzen. Fällt das Resultat pathologisch aus, so ist es signifikant; ist es noch normal, so ist es trotzdem möglich, daß die mechanische Inkubationsresistenz ein abnormes Resultat ergibt. *Die Ursache der größeren Empfindlichkeit für osmotische und mechanische Resistenzprüfung nach 24 Stunden Bebrütung* ist uns klar. Wir konnten beobachten, daß die Hämatokritwerte in dieser Zeit bei den positiven Fällen unverhältnismäßig stark ansteigen; und dies auch in Fällen, bei denen die Erythrozyten ursprünglich flach waren, wie bei der Thalassämie. Nachdem somit den dazu bereiten

Zellen Gelegenheit gegeben wird, in der Wärme Sphärozyten zu entwickeln, kann nachher das Phänomen mit den üblichen hypotonischen und mechanischen Proben nachgewiesen werden.

Die Immunkörper

Der Begriff des Hämolsin-Ikterus geht auf Ch a u f f a r d und seine Mitarbeiter zurück, als dessen Ursache sie 1907 schon immunbiologische Vorgänge vermuteten. Heute kennen wir *Immunhämolsine*, welche fast durchwegs Anwesenheit von aktivem Komplement zu ihrem Wirksamwerden bedürfen, wobei die einen in der Wärme (Wärmehämolsine), die andern in der Kälte wirken (Kältehämolsine). Dieselben Körper verursachen häufig auch gleichzeitig Agglutination der roten Blutkörperchen, wobei in manchen Fällen der für Agglutination notwendige Titer bedeutend tiefer liegt und die Anwesenheit von Komplement nicht erforderlich ist. Eine Reihe von Stoffen verursacht aber nur isolierte Agglutination, ohne gleichzeitige hämolytische Eigenschaften aufzuweisen. Die klinisch dabei zu beobachtende Hämolyse hat einen andern Ursprung. Erst in den letzten Jahren sind die *inkompletten Antikörper* aufgefunden worden, auf welche speziell eingegangen werden muß. Wir wissen heute, daß die Immunkörper alle Eiweißcharakter haben und vorwiegend den *Gammaglobulinen* zuzurechnen sind. Ihre Bildung erfolgt wahrscheinlich teilweise im *reticuloendothelialen System*, teilweise aber auch in den *Lymphozyten* (W u h r m a n n). Hier muß auch darauf hingewiesen werden, daß nicht alle Agglutinine und wahrscheinlich auch nicht alle Hämolsine als natürliche Antikörper oder Immunkörper in engerem Sinne aufgefaßt werden dürfen. Vielfach haben sie wie Kälteagglutinine durchaus unspezifischen Charakter und sind vielleicht einfach Eiweißkörper, die zufällig agglutinierende Eigenschaften haben.

Die Isoagglutinine

Diese Antikörper des normalen Blutgruppensystems können vor allem bei Transfusionen hämolytische Reaktionen auslösen, selten aber auch bei heterospezifischen Schwangerschaften (s. Seite 198). Ihr Nachweis ist allgemein bekannt und beruht auf dem Prinzip, daß man einen Tropfen bekanntes spezifisches, möglichst hochtitriges Serum der Gruppe A (Anti-B) und B (Anti-A) mit den zu untersuchenden roten Blutkörperchen zusammenbringt und nach einigen Minuten bei Körpertemperatur die Agglutination be-

obachtet. Nicht unbedingt nötig, aber zu Kontrollzwecken empfehlenswert ist die Ausführung einer weiteren Probe mit Serum der Gruppe O (Anti-AB). Erfolgt in keiner Probe eine Agglutination, so handelt es sich um Gruppe O (Universalspender); eine positive Reaktion mit Serum A bedeutet Vorliegen der Gruppe B. Dann muß aber auch mit Serum O Agglutination erfolgen. Umgekehrt bedeutet Agglutination mit Serum B und O Vorhandensein der Gruppe A. Agglutination mit allen Seren beweist Gruppe AB (Universalempfänger). Man hat festgestellt, daß die *Erythrozyteneigenschaft O* nicht auf dem Fehlen eines Agglutinogens gegen A oder B, sondern auf der Anwesenheit eines spezifischen Agglutinogens beruht. Beim normalen Menschen ist ein *Anti-O* im Serum nicht vorhanden. Ganz ausnahmsweise kann sich jedoch ein solches nach mehrfachen Transfusionen entwickeln. Dieses Agglutinin agglutiniert in 95% der Fälle die Untergruppe A_2 , d. h. es handelt sich dabei effektiv um den Genotyp A_2O , während die restlichen 5% der Gruppe $A_2 A_2$ entsprechen. Daher hat 1948 ein Anti-O auch in einem B-Serum vom Menschen festgestellt, das bei Zimmertemperatur wirksam war und sich sehr gut zur Feststellung der Genotypen eignete.

Die Untergruppen A_1 und A_2 , bzw. A_1B und A_2B sind heute gut bekannt. Wichtig zu wissen ist, daß die Gruppe A_2 mit dem Serum der Gruppe B nur schwach agglutiniert, man also zur Gruppenbestimmung unbedingt Testseren mit genügend hohem A_2 -Titer verwendet, um nicht zu riskieren, fälschlicherweise eine Gruppe O anzunehmen. Die Gefahr von Transfusionszwischenfällen aus diesem Grunde ist viel höher als durch die Transfusion von A_1 -Blut auf einen A_2 -Empfänger, weil der A_2 -Titer beim Empfänger sehr niedrig ist und es schon mehrfacher Blutübertragung vom gleichen Spender bedarf, um eine Titersteigerung und eine Reaktion hervorzurufen.

Das Rhesus-System

Beim Rhesus-Merkmal handelt es sich nach Landsteiner und Wiener (1940) um eine agglutinable Blutkörpercheneigenschaft. Diese ist für den Rh.-Affen artcharakteristisch und beim Menschen je nach Rasse und Bevölkerungsgruppe verschieden häufig. Das Merkmal ist in ca. 84% beim Menschen positiv. Es wird einfach dominant vererbt, wobei man mit 2 Erbanlagen zu rechnen hat, nämlich mit Rh., das dominant vererbt wird und rh., welches die rezessive Anlage für das Fehlen des Rhesus-Merkmals bedeutet.

Wesentlich ist, daß, wenn einem Rh-negativen Menschen gruppengleiches Rh.-positives Blut übertragen wird, es mit der Zeit zu

einer Immunisierung und zur Bildung von Rh.-Antikörpern kommt. Bei späteren Übertragungen eines Rh.-positiven Blutes kann es zu *Transfusionszwischenfällen* kommen. Außerdem weiß man heute, daß die angeborene *Erythroblastosis* dadurch bedingt ist, daß der Fötus mit dem vom positiven Vater geerbten Rh.-Antigen die Rh.-negative Mutter immunisiert. Letztere bildet in ihrem eigenen Blut Antikörper, die über die Plazenta wieder auf das Kind übergehen und Hämolyse sowie weitere Parenchymschäden verursachen. Die Häufigkeit von Ehen eines Rh.-positiven Mannes mit einer Rh.-negativen Frau beträgt in Europa ca. 12,7%. Nach F a n c o n i tritt die familiäre Erythroblastose jedoch nur in 0,4% aller Ehen auf. Diese niedrigere Zahl hängt mit einer relativ schwachen Immunisierung besonders auch bei Ehen mit nur wenig Kindern zusammen.

Abgesehen von früheren Schwangerschaften kann eine Rhesus-negative Frau jedoch auch durch vorausgegangene, oft Jahre zurückliegende Transfusionen mit Rh.-negativem Blut immunisiert worden sein, was dann schon bei einer *ersten* Schwangerschaft zu schweren Erythroblastosen des Säuglings führen kann.

Test-Seren für die Bestimmung des Rh.-Merkmals wurden ursprünglich gewonnen, indem man Rh.-Affenblutkörperchen bei Meerschweinchen mehrfach injizierte. Das mit diesem Vorgehen gewonnene Serum enthält Rh.-Antikörper und agglutiniert Rh.-positive menschliche Blutkörperchen. Neuerdings gewinnt man das Serum auch von Menschen, insbesondere von Müttern erythroblastotischer Kinder (D a h r). Dazu müssen natürlich die gruppenspezifischen Antikörper Anti-A und Anti-B durch Agglutination mit entsprechenden Blutkörperchen abgesättigt werden.

Durch *Feststellung der Rh.-Konstellation* bei einer fraglichen Erythroblastosis oder eines Transfusionszwischenfalles kann zwar die Rh.-Eigenschaft als Ursache vermutet werden, ist jedoch erst bewiesen, wenn *Antikörper im Serum* der Frau nachgewiesen werden. Diese prüft man, indem man das Serum mit gruppenverträglichen Rh.-positiven Blutkörperchen zusammenbringt und die Agglutination beobachtet. Man muß aber wissen, daß nach durchgemachten Schwangerschaften die Rh.-Antikörper ziemlich rasch aus dem Serum verschwinden und erst wieder bei einer nächsten Gravidität neu auftreten. Durch das Nichtauffinden von Rh.-Antikörpern bei sicherer Rhesus-Konstellation kam man 1944 zur Entdeckung der sogenannten *blockierenden Antikörper* (W i e n e r) oder *inkompletten Antikörper* (R a c e). Diese Antikörper agglutinieren Rh.-positive Test-Blutkörperchen unter normalen Bedingungen nicht, sondern erst bei Zusatz des sogenannten *X-Proteins* (P e d e r s e n), das von W i e n e r auch *Konglutinin* genannt

wurde, welches im natürlichen menschlichen Plasma oder aber auch in vielen andern Stoffen enthalten ist (siehe Seite 139).

Ein einfacher Test zum Nachweis von blockierenden Antikörpern bei Neugeborenen besteht darin, daß man einige Nabelschnur-Erythrozyten ohne Verdünnungslösung in menschliches AB-Serum gibt. Tritt nach 20 Minuten eine feinkörnige Agglutination auf, so deutet das auf blockierende Rh-Antikörper hin (D a h r).

Bekanntlich gibt es eine Reihe von Rhesus-Untergruppen, deren Kenntnisse und Eigenschaften nun nachgerade sich zu einem Spezialgebiet entwickelt hat. Erschwert wird das Verständnis noch dadurch, daß zwei verschiedene Nomenklaturen, die amerikanische nach W i e n e r und die englische nach F i s h e r im Gebrauch sind. Dies ist auf eine verschiedene Auffassung der Eigenschaften des Rhesusmerkmals zurückzuführen. W i e n e r nimmt als Kennzeichen der Eigenschaft das Vorhandensein eines Paares von allelomorphen Genen in einem Chromosomenpaar an, während F i s h e r drei Gene in einem Chromosomenpaar sieht. Dementsprechend erfolgt die Signierung nach W i e n e r mit 2 Zeichen (z. B. RhoRh'), F i s h e r mit 6 (cDe/Cde). Es scheint aber, daß die Bezeichnung nach F i s h e r sich je länger je mehr durchsetzt. Von Bedeutung zu wissen ist, daß auch die Rhesus-negative Eigenschaft (rh oder cde) ein ganz bestimmtes Merkmal darstellt, gegen das theoretisch gerade so gut wie eine Immunisierung (Antiseren c, d, e oder Hr', Hro, Hr'') möglich ist wie gegen die Rh-Eigenschaft. Dies tritt praktisch nur ganz selten tatsächlich ein, so daß die Frage mehr theoretisches Interesse hat. Gegen jede Rhesuseigenschaft gibt es eine ganz spezifische Immunisierung, die damit in Reaktion tritt. Eine gute Übersicht über die Verhältnisse gibt nachstehendes Schema von D a h r, wobei einige neuentdeckte Untergruppen aber weggelassen sind.

Abgesehen von den aufgeführten Antiseren gibt es selbstverständlich noch deren Kombinationen (CE, DC, DE, CDE), die hier nicht eingetragen sind. Da die meisten Rhesuszwischenfälle durch den Antikörper D und nur 10% durch Untergruppen bedingt sind, genügt es in den meisten Fällen, mit dem sogenannten Standardserum (Anti-Rho Anti-D) zu arbeiten, und nur bei speziellen Fragen auch ein Anti-C und weitere zur Anwendung zu bringen, wobei die Möglichkeiten aus der Tabelle zu entnehmen sind.

Die praktische Ausführung: Man verwendet heute noch vorwiegend die Methode mit kleinen Reagenzgläsern. In ein solches wird ein Tropfen eines Anti-Rh- (z. B. Anti-D-) -Serum gegeben. Dazu ein Tropfen der zu prüfenden 2%igen Suspension von Blut in physiologischer NaCl oder ein Tropfen frisches Blut, das aus der Fingerbeere entnommen wurde. Das Röhrchen wird geschüttelt und 60 Minuten bei 37° C aufbewahrt, sofern nicht sofort eine Agglutination abgelesen werden kann. Nach der Inkubation wird zentrifugiert und durch vor-

sichtiges Drehen und Beobachten mit der Lupe die Agglutination geprüft. Ist eine solche nicht feststellbar, so wird mikroskopisch kontrolliert. Bei unsicheren Resultaten kann man den Versuch mit 2 Tropfen Antiseren wiederholen.

Neuestens werden die Rhesusfaktoren auch mit der *Objekträgermethode* und hochtitrigen Seren von blockierenden (monovalenten) Antikörpern durchgeführt: Auf einen Objekträger wird ein frisch entnommener Tropfen Blut (eventuell mit ganz wenig gerinnungshemmendem Zusatz) gebracht. Kochsalzaufschwemmungen sind für diesen Test nicht geeignet. Nun wird ein Tropfen Testserum zugefügt, mit einem Stäbchen gemischt und bei 40° C am besten auf einer Wärmeplatte während 2 Minuten beobachtet. In dieser Zeit soll die Agglutination eintreten.

Genotyp (Genomosaik)		Anti-Rh-Seren Anti-					
englische Nomenklatur	amerikanische Nomenklatur	C Rh'	D Rh ₀	E Rh''	c Hr'	(d) (Hr ₀)	e Hr''
Rh ₀ /Rh ₀	cDe/cDe	—	++	—	++	—	++
Rh ₀ /Rh'	cDe/Cde	+	+	—	+	+	++
Rh ₀ /Rh''	cDe/cdE	—	+	+	++	+	+
Rh ₀ /rh	cDe/cde	—	+	—	++	+	++
Rh ₁ /Rh ₁	CDe/CDe	++	++	—	—	—	++
Rh ₁ /Rh ₂	CDe/cDE	+	++	+	+	—	+
Rh ₁ /Rh ₀	CDe/cDe	+	++	—	+	—	++
Rh ₁ /Rh'	CDe/Cde	++	+	—	—	+	++
Rh ₁ /Rh''	CDe/cdE	+	+	+	+	+	++
Rh ₁ /rh	CDe/cde	+	+	—	+	+	++
Rh ₂ /Rh ₂	cDE/cDE	—	++	++	++	—	—
Rh ₂ /Rh ₀	cDE/cDe	—	++	+	++	—	+
Rh ₂ /Rh'	cDE/Cde	+	+	+	+	+	+
Rh ₂ /Rh''	cDE/cdE	—	+	++	++	+	—
Rh ₂ /rh	cDE/cde	—	+	+	++	+	+
Rh'/Rh'	Cde/Cde	++	—	—	—	++	++
Rh'/Rh''	Cde/cdE	+	—	+	+	++	+
Rh'/rh	Cde/cde	+	—	—	+	++	++
R''/Rh''	cdE/cdE	—	—	++	++	++	—
Rh''/rh	cdE/cde	—	—	+	++	++	+
rh/rh	cde/cde	—	—	—	++	++	++

Die jeweilige Stärke der Reaktionen (+ bzw. ++) ist dadurch bedingt, daß das Blut im ersten Falle das entsprechende Antigen einmal besitzt, im anderen Fall dagegen doppelt.

Der Nachweis der Kälteagglutinine

Die Kälteagglutinine, früher auch Pan-Agglutinine genannt, wurden bereits 1903 durch Landsteiner entdeckt und beschrieben.

Erst in den letzten Jahren haben diese Antikörper aber eine klinische Bedeutung erlangt, worauf auf S. 210 eingegangen wird. An dieser Stelle interessiert uns nur die Technik der Bestimmung

der Kälteagglutinine, wobei wir nach *Pestalozzi* und *Hegglin* unter Berücksichtigung einiger neuerer Erkenntnisse von *Savonen* vorgegangen sind:

Das Patientenserum oder Zitratplasma wird eine halbe Stunde bei 37°C stehengelassen und dann abzentrifugiert. Wichtig ist, daß es von den Blutkörperchen bald nach der Entnahme abgeschleudert wird, da sonst Veränderungen im Titer der Agglutinine eintreten. Außerdem darf das Blut vor der Zentrifugierung nicht abgekühlt werden, da sonst der Serumtiter rasch sinkt. Ist das Serum von den Erythrozyten abgeschieden, kann es einige Tage lang im Eiskasten unter sterilen Bedingungen aufbewahrt werden. Es verliert seine Agglutinine nicht oder nur in sehr geringem Maße. Beim Anstellen des Versuches wird das Patientenserum mit physiologischer Kochsalzlösung fortlaufend so verdünnt, daß in jedem folgenden Röhrchen die Konzentration halb so groß ist wie im vorhergehenden, also $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{16}$ usw. Von einem Spender der Blutgruppe O werden ca. 10 ccm Blut in 1 ccm $\frac{1}{10}$ molare Oxalat-Lösung entnommen. Die Blutkörperchen werden 3mal in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen (je 15 Minuten bei 2000 Touren pro Minute zentrifugiert). *Savonen* hat nachgewiesen, daß durch die Waschung der Erythrozyten die Rezeptoren nicht wesentlich geschädigt werden. Der Bodensatz nach dem letzten Zentrifugieren wird zu 100% angenommen und so verdünnt, daß eine 0,5%ige Suspension entsteht (also 0,25 ccm auf 50 ccm physiologische Kochsalzlösung). Die Serumverdünnungen werden in 10 kleinen Reagenzgläsern von 1,5 ccm Durchmesser und 5 cm Länge angesetzt, wobei nach folgendem Schema verfahren wird:

1. Röhrchen	2. Röhrchen	3. Röhrchen
Serum 0,25 ccm	NaCl 0,5 ccm + 0,5 ccm der	NaCl 0,5 ccm + 0,5 ccm der
NaCl 0,75 ccm	Mischung des 1. Röhrchens	Mischung aus 2. Röhrchen
		usw. bis 10. Röhrchen

Nach Mischung:

Zusatz von 0,5 ccm der 0,5%igen Erythrozytenaufschwemmung. Als Schlußverdünnung ergibt sich dann:

1 : 8 1 : 16 1 : 32 usw.

Es genügt, wenn die Verdünnungsreihe bei 1 : 8 beginnt, da höhere Konzentrationen sicher bedeutungslos sind. Am Schluß wird jedes Röhrchen einmal gestürzt, die Serie für 24 Stunden in den Eiskasten von $0-4^{\circ}\text{C}$ gestellt und dann abgelesen. Dies erfolgt am besten in einem verdunkelten Raum, indem man die Röhrchen gegen eine Lichtquelle hält. Feine Flöckchen sind besser sichtbar, wenn man sie durch Drehen der Röhrchen um die Längsachse zum Flottieren bringt. Es sollen immer nur wenige Röhrchen dem Eisschrank entnommen werden, damit sie sich nicht bis zur Ablesung erwärmen. Auch die Erwärmung mit der Hand ist zu vermeiden. Die Agglutination läßt sich sehr leicht durch Schütteln zum Verschwinden bringen. Die in den Röhrchen sedimentierten Blutkörperchen dürfen demnach nicht aufgeschüttelt werden, sondern das Röhrchen ist so lange vorsichtig hin und her zu kippen, bis der Bodensatz vollständig verschwunden ist. Man kann sich leicht selbst demonstrieren, wie eine starke Agglutination durch nur 5maliges kräftiges Schütteln wie weggeblasen erscheint. Als Titer wird das letzte Röhrchen mit positiver Agglutination angegeben, und zwar nach den meisten Autoren mit dem Reziprokenwert, also 64 statt wie üblich 1 : 64. Zur Kontrolle, ob sicher Kälteagglutination vorliegt, soll das erste Röhrchen bei 37°C nochmals abgelesen werden. Erfolgt dann immer noch Agglutination, so liegt keine Kälteagglutination, sondern irgendeine anderweitige vor.

Agglutinationstiter von über 1 : 128 müssen sicher als pathologisch bewertet werden und kommen bei verschiedenen Krank-

heiten vor. Hämolytische Prozesse werden wahrscheinlich nur durch Kälteagglutinine in sehr hohem Titer ausgelöst. Darüber wird später berichtet werden.

Bei der Untersuchung auf Kälteagglutinine können solche auch durch folgende Einwirkungen vorgetäuscht werden:

1. *Rh.-Agglutinine*. Sie können nach parenteraler Immunisierung (Transfusionen oder nach Schwangerschaften) auftreten. Sie differenzieren sich von der Kälteagglutination dadurch, daß sie am deutlichsten bei *Körpertemperatur* nachgewiesen werden können.

2. *Anti-O-Iso-Agglutinine*. Gemäß den Ausführungen auf S. 133 kann sich unter Umständen auch ein Anti-O-Agglutinin entwickeln, welches die Probe mit dem der Gruppe O entstammenden Testserum selbstverständlich stört. Aber auch dieses Agglutinin wirkt am stärksten bei 37° C.

3. *Immun-Agglutinine* (Anti-M, N und Anti-P). An eine Interferenz solcher Körper ist nur nach mehrfachen Transfusionen und nach heterospezifischer Gravidität zu denken. Außerdem kommen sie enorm selten auch spontan vor (siehe Seite 199). Nach Davidson können diese Agglutinine sogar manchmal in der Kälte (bei 4 und 15° C) aktiv sein, nicht aber bei 37° C. Eine Unterscheidung gegenüber Kälteagglutininen ist deshalb nicht ohne weiteres möglich, und es ist vor allem die Seltenheit natürlicher M-, N- oder P-Antikörper, die sie im einzelnen Fall eher unwahrscheinlich macht. Zum sicheren Nachweis bedarf es speziell präparierter Immunseren.

4. *Das Thomsen-Phänomen*. 1927 beobachtete Thomsen zufälligerweise, daß gewisse nicht pathogene Bakterien, hauptsächlich solche der diphtheroiden Gruppe, imstande waren, die roten Blutkörperchen so zu verändern, daß sie durch Seren jeder Herkunft agglutiniert wurden. Diese Bakterien entstammen der Haut und können unter Umständen Glasinstrumente, mit denen gearbeitet wird, verunreinigen. Friedenreich fand 1930 das Phänomen in 30 Fällen von 536 Wassermann-Proben, die eingesandt worden waren, positiv, nachdem das Blut 4 Tage gestanden war. Davidson und Tobarsky isolierten 1942 ein nicht pathogenes Bacterium *Clostridium hektonii*, aus verunreinigtem Blutgruppenserum. Dieses verursachte Panagglutination aller roten Blutkörperchen. Die Autoren nannten das Phänomen bakteriogene Hämagglutination. Da die Bakterien schon bei 4° C wachsen, genügt Aufbewahrung der Blutproben bei dieser Temperatur nicht. Immerhin sind Antiseptika, die dem Serum zugefügt werden, wirksam. Bei stärkeren Konzentrationen soll es neben Agglutination auch zu Hämolyse kommen. Die Beobachtung lehrt, daß bei allen Hämolyseversuchen nur frisches Blut und absolut nur gut gereinigte Glaswaren usw. verwendet werden dürfen.

5. *Pseudo-Agglutination*. a) Geldrollenbildung. Geldrollenbildung interferiert bei der Kälteagglutination-Testierung nicht, da die Serumverdünnung das Phänomen unmöglich macht. b) Die sogenannte Hämalligation. Darunter versteht man nach Friedenreich (1930) ein Zusammenkleben der Erythrozyten, ohne daß es sich um eine echte Agglutination handelt. Verantwortlich dafür sind einzelne Bakterien. Das Phänomen wird auch im Embryonalblut (Steffan 1932) sowie bei chronischer Malaria (Altounyan 1925) beobachtet, und zwar bei Zellen, die von Plasmodien befallen sind. Die Hämalligation wird vermieden durch Verwendung von frischem Serum und frischen roten Blutkörperchen.

Bei sehr hohem Titer können die Kälteagglutinine erfahrungsgemäß auch schon in der Erythrozytenpipette beim Schütteln festgestellt werden. Für genauere Untersuchungen ist jedoch die von uns angegebene Technik zu verwenden.

Durch die Untersuchungen von Stats wissen wir, daß die Kälteagglutinine sich primär im Serum aufhalten und erst in der Kälte an die Erythrozyten herantreten. Stats hat ferner mit Elektrophorese festgestellt, daß die Agglutinine zu den *Gamma-Globulinen* zu rechnen sind. Es handelt sich dabei um Immunkörper, die aus ganz verschiedenen Ursachen entstehen und nur gelegentlich zu hämolytischen Prozessen Veranlassung geben. Nach der bisherigen Auffassung scheint *das Komplement bei der Agglutination keine wesentliche Rolle* zu spielen. Savonen glaubt jedoch, daß trotzdem ein geringer Einfluß festzustellen sei, indem inaktiviertes Serum weniger gut agglutiniert als Serum, bei dem das Komplement nicht zerstört worden ist.

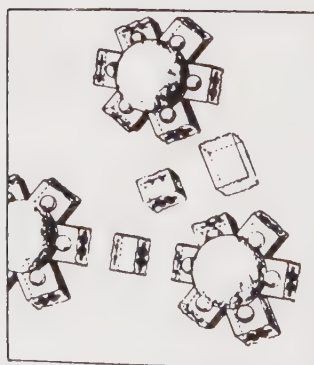
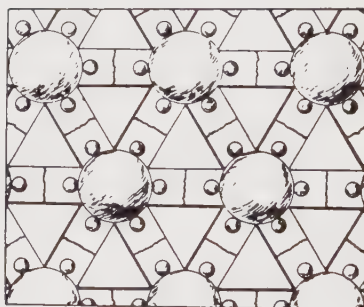
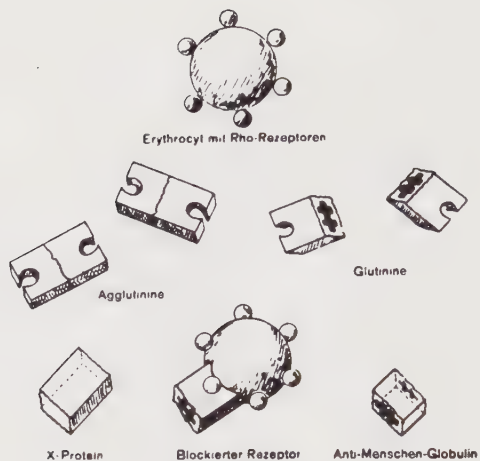
Der Nachweis von blockierenden Antikörpern

Beim Studium des Rh-Problems haben Race in England und Wiener in USA. 1944 eine neue Art von Antikörpern entdeckt. Diese befinden sich im Serum und greifen an den Rezeptoren der Erythrozyten an. Wenn die Zellen mit derartigen unvollständigen Antikörpern (Synonyme: blockierende, monovalente Antikörper, Glutinine) besetzt sind, sind sie nicht mehr fähig, gewöhnliche, bivalente Antikörper zu binden, sie sind darum «blockiert». Sie erscheinen auch im gewöhnlichen Objektträgerpräparat bei Verdünnung mit NaCl ganz normal. Den Grund für dieses Verhalten glaubt man darin zu sehen, daß diese monovalenten Antikörper sich mit ihren distalen Enden nicht verbinden können und daß es gewisser Zwischenstücke bedarf, damit die Agglutination sichtbar wird (siehe Abbildung).

Wiener glaubt, daß es das sogenannte X-Protein sei, welches eingeschaltet werden müsse. Dieses wird auch als Konglutinin bezeichnet. Coombs und Mitarbeiter fanden, daß auch das Antimensch-Globulinserum dieses X-Protein enthalte, und neuerdings hat man festgestellt, daß auch andere Stoffe, wie Rinderalbumin (Neber und Damashak), Pektin, Polyvinylalkohol, Gummi arabicum, Methylzellulose dank ihren besonderen physikalischen kohäsiven Eigenschaften die Fähigkeiten haben, die Agglutination zu vollziehen. Sie werden darum als *Konglutinin-Substituenten* bezeichnet.

Heute unterscheiden Singer und Motulsky drei Klassen von Antikörpern, nämlich:

1. solche, deren Agglutination mit Kochsalzlösung sichtbar wird,
2. solche, die zur Agglutination Rinderalbumin, Gummi arabicum usw. benötigen, d. h. Konglutinin-Substituenten.



Oben: Schematische Darstellung des Unterschiedes von bivalenten (Agglutinine) und monovalenten (Glutinine) Antikörpern (für das Rhesus-System).

Mitte: Normale Agglutination von bivalenten Antikörpern.

Unten: Blockierte Erythrozyten können durch Zwischenschaltung von X-Protein, Anti-Menschenglobulin (oder Rinder-Albumin, Gummi arab. usw.) zur Agglutination gebracht werden (nach Grumbach).

3. solche, welche nur mit C o o m b s - Serum zur Agglutination zu bringen sind.

C o o m b s - Serum bewirkt selbstverständlich aber auch Agglutination bei Fällen der Klasse 2, so daß für praktische Zwecke die Anwendung eines guten C o o m b s - Serums zur Diagnose aller Formen von blockierenden Antikörpern genügt.

Bei der Herstellung von C o o m b s - Serum wird ein Kaninchen mit Menschenserum sensibilisiert. Das Kaninchenserum bildet Antikörper (Präzipitine) gegen das Menschenserum. Man läßt nun das sensibilisierte Serum auf gut gewaschene menschliche Erythrozyten einwirken. Tritt eine Agglutination ein, zeigt diese, daß die Rezeptoren der Erythrozyten mit blockierenden Antikörpern besetzt sind. Diese stammen ursprünglich aus dem menschlichen Plasma, haben Globulincharakter und reagieren daher mit dem auf menschliches Plasma sensibilisierten präzipitinhaltigen Kaninchenserum im Sinne einer Agglutination. Die Reaktion wird *C o o m b s - Test* genannt. Sind sehr reichlich Antikörper auch im Serum vorhanden, d. h. sind alle Erythrozytenrezeptoren bereits besetzt, so kann man mit dem Patientenserum gesunde Erythrozyten «aufladen». Diese geben dann ebenfalls den positiven C o o m b s - Test, welcher in dieser Form als *indirekter C o o m b s - Test* bezeichnet wird.

Will man ein C o o m b s - Serum (das nun auch im Handel erhältlich ist) selbst herstellen, so geht man vor, wie wir es mit G r u m b a c h und v o n S c h u l t h e s s zusammen ausgearbeitet haben:

«Man appliziert einem Kaninchen intravenös menschliches O-Serum, bis ein Präzipitationstiter von 1 : 1 Million erreicht ist. Das durch Ausbluten des Tieres gewonnene Serum wird mit menschlichen Erythrozyten der Gruppe AB und O so lange absorbiert, bis mit der Zentrifugiermethode keine Agglutinine mehr nachweisbar sind. Dadurch sinkt der Präzipitationstiter, gegen menschliches Serum auf 1 : 10 000, auf welcher Stufe wir während der ganzen Dauer der Versuche stehenbleiben.

Das Oxalathblut der zu untersuchenden Patienten wird zentrifugiert und eine 2%ige Suspension der Erythrozyten in physiologischer Kochsalzlösung herstellt. Von dieser Suspension pipettiert man je 0,1 ccm in 4 Agglutinationsröhrchen von 6—7 mm Lichtweite. In diesen Röhrchen werden die Erythrozyten 3mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und das letzte Washwasser sorgfältig abpipettiert. Zum Schluß stellt man durch Zugabe von 0,1 ccm physiologischer Kochsalzlösung wiederum eine ca. 2%ige Suspension in jedem Röhrchen her.

In 3 dieser Röhrchen gibt man je 0,1 ccm des eingangs erwähnten Antischenglobulin Kaninchensserums konzentriert und in Verdünnung von 1 : 2 und 1 : 4, woraus eine Verdünnungsreihe von 1 : 2, 1 : 4 und 1 : 8 resultiert. Sind die Reaktionen in diesen Konzentrationen positiv, so wird die Verdünnungsreihe des Kaninchensserums erweitert.

Das Gemisch wird eine Stunde im Wasserbad bei 37° C stehengelassen und hernach makroskopisch und mikroskopisch (die Röhrchen werden bei schwacher Vergrößerung unter dem Mikroskop betrachtet) auf Agglutination geprüft.

Gleichzeitig achtet man auf eventuell vorhandene Hämolyse durch Vergleich mit der NaCl-Kontrolle.

Zur Protokollierung der Resultate verwendet man folgende Bezeichnung:

- +++ = komplette oder makroskopisch sichtbare Agglutination.
 ++ = starke, aber nur mikroskopisch sichtbare Agglutination.
 + = nur leichte mikroskopisch sichtbare Agglutination.

Die Untersuchungen über die Coombs-Reaktionen sind zur Zeit noch im Fluß. Verschiedene Autoren, so auch Singer und Motulsky, teilen die positiven Befunde wie folgt ein:

1. *Symptomatische Hämolysen*, z. B. Lymphogranulom, Leukämie, Morbus Boeck, Morbus Gaucher*.
2. *Iso-Immunisation im Rh.-ABO- und MN-System*:
3. Bei hämolytischen Krisen beim *konstitutionellen hämolytischen Ikterus*.
4. *Idiopathische Fälle* (Loutit-Anämie) (siehe Seite 205).

Leider ist aus den zitierten Arbeiten nicht ersichtlich, bis zu welchem Titer die unter 1—3 genannten Kranken agglutiniert haben. Sehr schwache Agglutinationen (bis 1:4) haben auch wir in ähnlichen Fällen gesehen, haben diesen aber keine Bedeutung beilegen wollen.

Vollständig negative Coombs-Tests wurden bis jetzt gefunden:

1. bei physikalischen und chemischen Vergiftungshämolysen,
2. bei Sichelzellanämie,
3. bei Cooley-, bzw. Mittelmeeraanämie,
4. bei Marchiafava-Anämie.

Trotzdem die ganze Situation der blockierenden Antikörper heute noch nicht geklärt ist, darf heute doch schon als sicher angenommen werden, daß solche nicht nur im Rhesus-System, sondern durch Iso-Immunisierung auch in andern Systemen, sogar im ABO- und MN-System, entstehen können. Sicher wurden auch bereits *inkomplette Kälteagglutinine* gefunden (Wiener).

Besonders wichtig ist bei fraglichen idiopathischen Glutininen, den *Rhesusfaktor mit Sicherheit ausschließen* zu können. Man geht dabei nach Singer wie folgt vor:

	Rh.-Sensibil. d. zirkulierende Antikörper	Loutit-Anämie mit. zirk. Antikörper	ohne zirk. Antikörper
Direkter Coombs-Test mit Patienten-Erythrozyten	positiv	positiv	positiv
Indirekter Coombs-Test mit Pat.-Serum gegen O-Rh.+ Zellen	positiv	positiv	negativ
Indir. Coombs-Test mit Pat.-Serum gegen O-Rh.-neg. Zellen	negativ	positiv	negativ

* Wir selbst konnten bei zahlreichen Lymphogranulomen und Leukämien bis jetzt allerdings noch nie einen positiven Coombs-Test finden.

Die Erythrophagozytose

Auch die Erythrophagozytose ist die Folge einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Man nimmt an, daß diejenigen Zellen *phagozytiert werden, deren Oberfläche durch spezifische Antikörper geschädigt worden ist*. Erythrophagozytose wurde sowohl im peripheren Blut wie namentlich im Reticuloendothel bei zahlreichen hämolytischen Syndromen des Menschen nachgewiesen, die durch ein Hämolysin oder Agglutinin ausgelöst wurden. Dazu gehört die fötale Erythroblastose, Transfusionszwischenfälle, gewisse Fälle von erworbenem hämolytischem Ikterus und die paroxysmale Kältehämoglobinurie. In sehr schönen Versuchen ist es Baumgartner gelungen, bei experimentell erzeugter hämolytischer Immunkörper-Anämie an Meerschweinchen in Milz und Leber große Makrophagen vollgestopft mit roten Blutkörperchen darzustellen. Außerdem fanden sich Monozyten und neutrophile Leukozyten, welche rote Blutkörperchen gespeichert hatten. Nach einer Transfusion, die bei einer Kranken mit Rhesusantikörpern ausgeführt wurde und wobei es zum Exitus kam, konnten im Blutaustrich Erythrozyten phagozytierende weiße Blutkörperchen gefunden werden. Baumgartner glaubt, daß dieses Phänomen immer dann auftritt, wenn die erythrozytenspezifischen Antikörper auch als Agglutinine oder Hämolysine wirken, daß die Erythrozyten-Phagozytose jedoch häufig verdeckt ist und sich nur im reticuloendothelialen System abspielt, weshalb sie schwer zu erfassen ist. Interessant ist, daß *beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus bis heute keine Erythrozyten-Phagozytose beobachtet wurde*, wodurch sich diese Krankheit von den erworbenen hämolytischen Syndromen unterscheidet.

Lysolezithin-Untersuchungen

Im Jahre 1936 haben Berghem und Fahräus über die Entdeckung eines neuen Hämolysins im Blut berichtet. Sie stellten fest, daß wenn man defibriniertes oder Zitratblut ruhig für mehrere Stunden bei 37° C stehenließ, verschiedene Veränderungen eintraten, nämlich 1. Verzögerung der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten, 2. Übergang der bikonkaven in sphärische Form, 3. damit verbunden eine Verminderung der Fähigkeit, Geldrollen zu bilden. Die Autoren vermuteten als Ursache eine verminderte Aggregation des Blutes. Sie stellten fest, daß das Serum eine *Lezithinase* enthielt, welche imstande war, von den Serumlipoiden eine Substanz abzuspalten. Diese wird an die Erythrozyten adsorbiert

und verursacht die oben erwähnten Veränderungen. Der beschriebene enzymatische Prozeß erreicht sein Maximum bei einer Temperatur von 42° , bei einer pH von 7,2, und wird inaktiviert bei 56° C. Die Autoren stellten fest, daß die bei Inkubation gebildete Substanz identisch mit dem sogenannten *Lysolezithin* ist. Nach den Untersuchungen von Flexner und Noguchi sowie von Keyes und Sachs, Lüdecke, Manwaring, Delezenne und Ledebt handelt es sich beim Lysolezithin um denselben Körper, der durch die in den *Schlangengiften* enthaltene Lezithinase aus dem Blutserum abgespalten wird und die hämolytische Wirkung dieser Toxine bedingt. Lysolezithin zeichnet sich dadurch aus, daß es in Äther nicht, dagegen in Alkohol oder Wasser gut gelöst werden kann. Singer baute die Beobachtung von Bergenhem und Fahraeus zu einer klinischen Methode aus und fand, daß Erythrozyten von *kongenitalem hämolytischem Ikterus* gegenüber einer konstanten Menge von Lysolezithin bedeutend weniger resistent sind als normale Erythrozyten. In Fällen von erworbenem hämolytischem Ikterus war dies trotz verminderter osmotischer Resistenz nicht der Fall. Beim Stehenlassen des Blutserums ergaben sich wesentliche Unterschiede, je nachdem, ob man das Blut bei Zimmertemperatur oder bei 37° C inkubierte. In letzterem Fall war der Lysolezithingehalt bedeutend größer. Abgesehen von der Lysolezithinresistenz der Erythrozyten, machte Singer auch Untersuchungen über den *Lysolezithinspiegel*, d. h. den Gehalt von Lysolezithin im Blut. Dabei gelangte er zu dem überraschenden Resultat, daß der Lysolezithingehalt bei der konstitutionellen hämolytischen Anämie vermindert oder sogar gleich Null war und daß auch die Erwärmung von Serum bei dieser Krankheit die Lysolezithinerzeugung nicht wesentlich erhöhte. Bei Nachuntersuchungen fand indessen Gripwall, daß bei konstitutioneller hämolytischer Anämie ein Lysolezithingehalt im Serum durchaus feststellbar ist, wenn auch etwas geringer als bei normalen Fällen. Die leichte Verminderung wurde besonders beobachtet bei Untersuchungen von erwärmtem Serum. Nach Splenektomie fiel der Gehalt von Lysolezithin im Serum noch weiter ab.

1944 haben Collier und Wilbur geschrieben, daß mit der Methode von Singer wahrscheinlich nur ein kleiner Teil des Lysolezithins aus dem Plasma extrahiert werde. Sie wiesen besonders darauf hin, daß irgendwelche Substanzen, die aus dem Blut und den Geweben extrahiert wurden und lytische Aktivität entwickeln, diese noch lange nicht auszuüben brauchen. Sie betonten ferner, daß mit Extraktion von Lysinen aus dem Blut kein Maß dafür erhalten werde, in welcher Menge die Lysine tatsächlich im Gewebe

vorhanden seien, und welches die individuellen Bedingungen für die Abgabe dieser Stoffe ins Blut, bzw. für ihr Wirksamwerden sind. In bezug auf die Technik kritisierten sie besonders den Einfluß von Temperaturveränderungen während der Extraktion, die Höhe der pH, welche die erhaltene Menge von Lysin je nachdem verändert, die Einflüsse von eventuell anwesenden antihämolysisch wirkenden Substanzen, und wiesen auf verschiedene Resultate hin, je nachdem, welchen Alkohol man bei der Extraktion verwendet.

Trotz der durchaus begründeten Bedenken haben wir eigene Versuche nach der Methode von Singer und Gripwall ausgeführt und sind dabei wie folgt vorgegangen:

20 ccm Serum werden während 24 Stunden bei 37° C stehengelassen, dann mit 200 ccm absolutem Alkohol gefällt und filtriert. Das Filtrat wird sofort im Vakuum bei 27—30° C eingedampft, was ca. 4 Stunden in Anspruch nimmt. Der erhaltene Rückstand wird in 10 ccm absolutem Alkohol wieder gelöst, durch eine Nutsche abgesaugt, nochmals mit 1 ccm Alkohol nachgespült und das Filtrat in 100 ccm Narkose-Äther gegeben. Die Mischung wird über Nacht im Eisschrank stehengelassen. Während dieser Zeit fällt das Lysolezithin aus. Am folgenden Morgen wird abzentrifugiert und der Rückstand getrocknet.

Zur Messung der Lysolezithinempfindlichkeit werden die zu prüfenden Erythrozyten und Kontroll-Erythrozyten 3mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, dann eine 2%ige Suspension in Kochsalzlösung hergestellt. Zu dem getrockneten Lysolezithin werden 1,6 ccm physiologische Kochsalzlösung gegeben, wodurch dieses gelöst wird. In 7 weitere kleine Eprouvetten werden je 0,8 ccm physiologische Kochsalzlösung eingefüllt. Dem 1. Röhrchen werden 0,8 ccm entnommen und so eine Verdünnungsreihe von 1:4, 1:8 usw. hergestellt. Von den Erythrozyten-Suspensionen des Patienten und des Kontroll-Falles werden in Leukozytenpipetten bis zur Marke 1 Erythrozyten aufgezogen und bis zur Marke 11 die bereitgestellten Lysolezithinverdünnungen aufgefüllt, dann geschüttelt. Außerdem wird je eine Pipette mit Erythrozyten-Suspensionen des Patienten und des Kontroll-Falles nur mit NaCl ohne Zugabe der Lysolezithinverdünnung gefüllt. Diese Röhrchen geben die maximale Erythrozytenzahl an. Vor dem Auszählen werden die 16 Pipetten während einer Stunde in den Brutkasten gelegt. Dann werden sie in einer Zählkammer wie Leukozyten ausgezählt und in einfacher Weise der prozentuale Gehalt an Erythrozyten, bezogen auf die Kontrollröhrchen, errechnet.

Aus Resultaten von 30 Normalfällen haben wir eine normale Resistenzkurve aufgestellt. Außerdem wird aber bei jedem Versuch mit dem gleichen zur Anwendung gelangenden Lysolezithin eine Reihe mit Normalerythrozyten angesetzt, um sicher zu sein, daß das erhaltene Lysolezithin auch tatsächlich eine normale hämolysische Kraft hat.

Der Extraktionsmethode von Lysolezithin nach Singer haften sicher gewisse Mängel an. So steht fest, daß nie die gesamte Lysolezithinmenge extrahiert werden kann und daß die erhaltenen Werte *nur relativ* miteinander vergleichbar sind. Um wenigstens dies zu erreichen, ist es nötig, daß die Technik immer genau gleich durchgeführt wird. So haben wir gefunden, daß das längere Stehenlassen des Serums am Alkohol oder des Ätherpräzipitats am Schluß des Extraktionsvorganges die Resultate bedeutend verändern kann. Desgleichen nimmt die hämolysische Kraft ab, wenn

der trockene Ätherrückstand nicht sofort weiterverarbeitet wird. Der Arbeitsvorgang muß deshalb ganz genau eingehalten werden.

Neben der Lysolezithinempfindlichkeit von Patientenerythrozyten kann man jedoch auch die bei einem Kranken vorhandene *Serumlysolezithinmenge* prüfen. Dabei geht man technisch umgekehrt vor, indem man das gewonnene Lysin auf gesunde Erythrozyten einreihen läßt und zur Kontrolle einen Versuch mit Lysolezithin von Gesunden auf dieselben Erythrozyten ansetzt.

Abgesehen von den zeitlichen Einflüssen auf die Lysolezithin-Aktivität, die wir oben dargelegt haben, haben wir ganz allgemein festgestellt, daß der Zusatz von *gerinnungshemmenden Substanzen* wie Liquemin, Zitrat- oder Oxalatblut zum Serum, die Lysolezithin-Aktivität ganz beträchtlich verringert. Wir wissen, daß *pH-Einflüsse* diesen Effekt bewirken können, glauben aber nicht, daß in unseren Fällen nur eine Verschiebung des pH für die geringere Aktivität maßgebend ist, indem die pH-Verschiebung gemäß unserer Aufstellung auf Seite 123 nur klein ist. Von unseren Untersuchungen bei der Marchiafava-Anämie mit H e g g l i n zusammen wissen wir aber, daß die genannten gerinnungshemmenden Mittel das natürliche *Komplement zerstören*, und es dürfte dies der Grund für die Verminderung der lytischen Kraft sein. Wir wissen ja, daß diese auch bei Erwärmen des Serums auf 56° C erlischt, also bei einer Temperatur, bei welcher Komplement bekanntermaßen inaktiviert wird. Die Komplementwirkung müßte während der Zeit der Lysolezithinbildung im Brutschrank stattfinden.

Über die allgemein erhaltenen Ergebnisse bei Blutkrankheiten orientiert folgende Aufstellung.

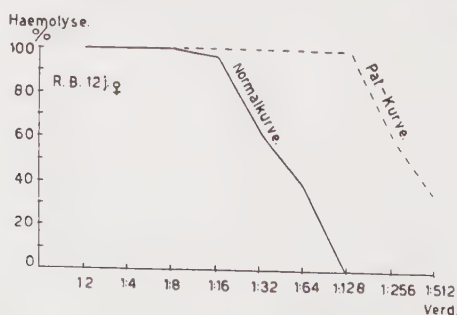
		Serumaktivität des Lysolezithins	Resistenz der Erythrozyten gegenüber norm. Lysolezithin
<i>Leukämie</i>			
S. J.	(chron. lymph. L.)	stark vermindert	—
K. F.	(chron. myel. L.)	vermindert	erhöht
G. A.	(chron. myel. L.)	—	normal
V. H.	(chron. myel. L. mit starker Hämolyse)	—	erhöht
H. H.	(chron. myel. L.)	—	normal
<i>Marchiafava-Anämie</i>			
B. H.		normal	normal
B. H.	Serum hämolisiert	vermindert	—
<i>Famil. hämol. Ikterus ohne Splenektomie</i>			
R. B.		vermindert	stark vermindert
W. P.		—	vermindert

	Serumaktivität des Lysolezithins	Resistenz der Erythrozyten gegenüber norm. Lysolezithin
<i>Famil. hämol. Ikterus nach Splenektomie</i>		
S. S.	vermindert	normal
S. J.	—	erhöht
J. A.	—	erhöht
F. L.	—	erhöht
H. A.	—	normal
M. P.	—	erhöht
R. F.	—	deutlich erhöht
<i>Leberzirrhose</i>		
S. E.	—	erhöht
W. E.	—	normal
S. E.	normal	—
M. G.	normal	—
L. A. (splenomegale Form)	vermindert	erhöht
K. B. (do., mit Hämolysen)	—	erhöht
<i>Sprue</i>		
Sch. K.	vermindert	—
L. F.	vermindert	—
<i>Milzvenenthrombose</i>		
W. W.	normal	stark vermindert
<i>Verschiedene Hämolysen</i>		
A. F. akute Hämolysen	vermindert	—
G. F. Cooley-Anämie	—	normal
M. S. Loutit-Anämie	—	normal
S. P. erworbener hämol. Ikterus	—	erhöht
<i>Ikterus</i>		
H. F. Ikterus simplex	—	normal
D. H. chron. Subikterus	vermindert	—
H. S. » »	—	erhöht
O. P. » »	—	normal
G. D. » »	—	normal
<i>Diverse</i>		
J. M. sekundäre Anämie	normal	—
N. H. Anorexia ment.	normal	—
G. M. Sepsis lenta	normal	—
M. P. Pfeiffersches Drüsen- fieber	normal	—
H. E. Porphyrie	—	leicht erhöht

Ergebnisse: Wie Singer und Gripwall haben wir festgestellt, daß bei *nicht splenektomierten hämolytischen kongenitalen Anämien* die Resistenz der Erythrozyten gegenüber Lysolezithin ganz ausgesprochen vermindert ist. Eine ähnliche Verminderung konnten wir bei keiner andern Krankheit feststellen, ausgenommen bei einem Fall von schwerer chronischer *Milzvenenthrombose* mit riesiger Splenomegalie. Hier dürfte die enorme Stauung im Venengebiet eine Stase in der Milz von einer Dauer bewirken, die eine übernormale Schädigung der roten Blutkörperchen in

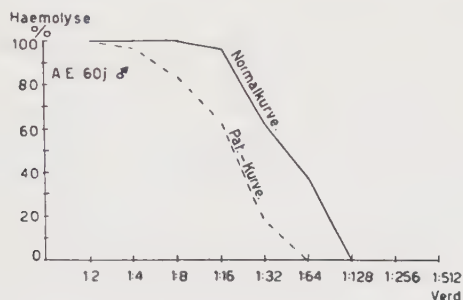
diesem Organ erlaubt. Sonst konnte überhaupt nie eine Verminderung der Resistenz der Erythrozyten gefunden werden. Bei *anderen hämolytischen Prozessen* ist im Gegenteil die Resistenz der Erythrozyten gegenüber Lysolezithin durchwegs normal oder aber erhöht. Dieser normale Befund oder gar die *Erhöhung der Resistenz* findet man auch bei *konstitutioneller hämolytischer Anämie nach Splenektomie*. Da trotz Normalisierung, bzw. Erhöhung der Erythrozytenresistenz gegenüber Lysolezithin, die Krankheit bekanntlich nach der Milzoperation nicht geheilt ist, muß angenommen werden, daß Lysolezithinwirkungen bei der konstitutionellen hämolytischen Anämie zwar im Spiele sind, jedoch nicht primär kausal die Krankheit bedingen.

Was die *Serum-Aktivität des Lysolezithins* bei verschiedenen Krankheiten anbetrifft, sehen wir, daß diese bei Leukämien mit vergrößerter Milz zuweilen vermindert ist, desgleichen bei einem Fall von Marchiafava-Anämie, bei einem Fall von konstitutioneller hämolytischer Anämie ohne und mit Splenektomie, ferner bei einem Fall von Splenomegalie bei Leberzirrhose und bei Sprue. Eine ausgesprochene Erhöhung der Serum-Aktivität des Lysolezithins haben wir nie festgestellt. Mit *Gripwall* gehen wir dahin einig, daß der Gehalt an Lysolezithin nach Splenektomie beim familiären konstitutionellen Ikterus nicht verschwindet, wie *Singer* gemeint hat. Dieser hat übrigens auch festgestellt, daß die Sphärozytose, bzw. der Grad derselben nicht maßgebend sein kann für die Lysolezithinresistenz der Erythrozyten, indem gewisse Arten von Hämolysen wohl eine verminderte osmotische Resistenz und eine Sphärozytose, aber keine verminderte Resistenz gegenüber Lysolezithin aufweisen. Mit diesen Feststellungen von *Singer* können wir durchaus einigehen. Wahrscheinlich ist es so,

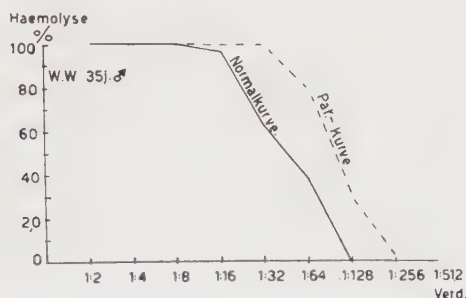


12jähriges Mädchen. Diagnose: *konstitutioneller hämolytischer Ikterus*. Vater und Bruder leiden an der gleichen Krankheit. Leichter Subikterus. Milz deutlich vergrößert. Ausgesprochene Mikro- und Sphärozytose. Retic. 200%, E. 3,2 Mill., Hb. 74%. Osmot. Resistenz 0,61—0,4. Lysolezithinresistenzkurve zeigt ausgesprochen herabgesetzte Resistenz der Erythrozyten.

daß ganz bestimmte Struktureigenschaften oder der chemische Aufbau der Erythrozyten für die Lysolezithinresistenz maßgebend sind. Außerdem ist darauf hinzuweisen, daß im Serum auch anti-hämolytische Substanzen vorkommen, die ihrerseits die Verhältnisse nach einer andern Richtung beeinflussen können.



60jähriger Mann. *Erworbener hämolytischer Ikterus*. In der Familie kein hämolytischer Ikterus auffindbar. Hb.-Sturz unter dem Bild eines Infektes bis 50%. Milz nicht vergrößert. Deutliche Makroplanie. Sphäro- und Mikrozytose. Osmot. Resistenz vermindert (0,54—0,36). Retic. 48‰. Lysolezithinresistenz nicht vermindert, sondern sogar erhöht.



35jähriger Mann. Seit vielen Jahren Bild einer schweren *Milzvenenthrombose* mit gleichzeitigem Befallensein der Vena cava. Riesiger Milztumor, der bis ins kleine Becken reicht. Ösophagusvarizenblutung. Hb. 64%. E. 3,7 Mill. Osmot. Resistenz 0,5—0,3. Mäßige, aber deutliche Sphäro- und Mikrozytose. Thrombozytensturz bis 25 000. Lysolezithingehalt des Serums normal. Stark verminderte Resistenz der Erythrozyten gegen Lysolezithin.

Zusammenfassend ergibt sich, daß das Lysolezithin in vivo zweifellos bei hämolytischen Prozessen eine Rolle spielt und daß es offenbar auch besonders beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus in der Milz auf die Erythrozyten zu wirken scheint. Daß es aber diese Krankheit spezifisch bedingt, erscheint unwahrscheinlich.

Für die allgemeine Diagnostik von hämolytischen Prozessen ist das Verfahren, wie es heute angewendet wird, kompliziert und leistet nichts derart Spezifisches, als daß es als unentbehrlich zu bezeichnen wäre. Für die weitere Forschung von hämolytischen Anämien hat die Untersuchung von Lysolezithinaktivität und -resistenz aber zweifellos auch für die Zukunft Bedeutung.

Der Nachweis von Kältehämolysinen

Bei jedem zur Diskussion stehenden hämolytischen Prozeß muß man sich fragen, ob nicht eine *paroxysmale Kältehämoglobinurie* vorliegt. Meist gelingt es durch die Anamnese, eine solche wahrscheinlich zu machen oder auszuschließen. Die Kältehämolysine müssen unterschieden werden von den Kälteagglutininen, wie sie bei hohem Titer unter Umständen zu Hämolyse führen können (siehe Seite 136). Die Kälteagglutinine benötigen zu ihrem Wirksamwerden in den allermeisten Fällen kein Komplement, währenddem die Kältehämolysine zur Entfaltung ihrer Wirksamkeit an die Anwesenheit von *Komplement* gebunden sind. Früher hat man die *Landsteiner'schen Kältehämolysine* auch als Agglutinine bezeichnet; schon um die Unterscheidung gegenüber den Kälteagglutininen, die ohne Komplement wirken, schärfer zu machen, empfiehlt es sich, die *Landsteiner'schen Antikörper* als Hämoly-sine zu bezeichnen. Es handelt sich dabei auch in der Tat um *Ambozeptoren*, die bei niedriger Temperatur an die Blutkörperchen herantreten, von diesen adsorbiert werden und erst beim Wiedererwärmen in zentralen Partien des menschlichen Körpers eine Hämolyse der Erythrozyten auslösen. Auch dieser Vorgang unterscheidet sich von demjenigen durch Kälteagglutinine, wobei Agglutination und Stase in der Peripherie der kleinen Gefäße Erythrozyten mechanisch geschädigt werden und schließlich ihr Hämoglobin verlieren.

Zum Nachweis der Kältehämolysine kann man den einfachen *Rosenbach-Test* verwenden:

Man taucht dabei die Hände oder die Füße für 10—20 Minuten in Eiswasser. Es tritt Hämolyse auf, die sowohl im Urin wie eventuell auch im Blut nachgewiesen werden kann. Beim *Ehrlich-Test* wird ein Finger ligiert, dieser in Eiswasser getaucht; es kann dann lokal Hämoglobinnämie festgestellt werden, nachdem der Finger wieder erwärmt worden ist.

Am besten wird aber der bekannte Test nach *Donath-Landsteiner* durchgeführt, der in roher Weise folgendermaßen ausgeführt werden kann:

2 oder 3 ccm Blut werden einem Patienten mit trockener Nadel aus der Vene genommen. Ein Kontroll-Test wird in gleicher Weise bei Normalen ausgeführt. Beide Proben werden in Reagenzröhrchen eingefüllt und für 10 Minuten in Eiswasser gegeben und nachher für 30 Minuten bei 37° C stengelassen. Im positiven Fall wird in der Probe vom Patienten Hämolyse eintreten, währenddem das Kontrollröhrchen keine solche zeigt.

In dieser Form kann jedoch der Versuch unter Umständen auch bei der Marchiafava-Anämie positiv ausfallen, während er andererseits trotz Vorliegens einer echten paroxysmalen Kältehämoblobinurie negativ sein kann, wenn zufälligerweise aus irgendwelchen Gründen im Serum des Patienten ein Komplementschwund eingetreten ist.

Aus diesen Gründen empfiehlt sich dann, den vollständigen Test nach Donath-Landsteiner durchzuführen, der wie folgt angesetzt wird:

Alle Spritzen, Röhrchen, die nicht mit desinfizierenden netzmittelhaltigen Lösungen wie Desogen, Zephirlol usw. in Berührung gekommen sein dürfen, und Salzlösungen, die bei der Ausführung des Testes verwendet werden, werden auf 37° C erwärmt. Man benötigt etwa 10 ccm Blut aus der Armvene des Pat. Die Hälfte davon wird in ein trockenes, sauberes Zentrifugenröhrchen gegeben und sofort abzentrifugiert, um Serum zu erhalten. Der Rest wird durch Zusatz von Oxalat oder Liquemin ungerinnbar gemacht und abzentrifugiert. Die roten Blutkörperchen werden 3mal in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Außerdem benötigt man Blut eines normalen Individuums der gleichen Blutgruppe. Dieses wird in gleicher Weise wie das Patientenblut vorbereitet. Ferner beschafft man sich Komplement einer 1:10 Verdünnung von frischem Meer-schweinchenserum. Es werden nun 4 Röhrchen wie folgt angesetzt:

- | | |
|--------------|--|
| 1. Röhrchen: | 0,5 ccm Komplement |
| | 0,4 ccm Patienten-Serum |
| | 0,2 ccm physiologische Kochsalzlösung |
| | 0,2 ccm Patienten-Erythrozytensediment |
| 2. Röhrchen: | 0,5 ccm Komplement |
| | 0,4 ccm Patienten-Serum |
| | 0,2 ccm Normal-Erythrozytensediment |
| | 0,2 ccm NaCl physiologisch |
| 3. Röhrchen: | 0,5 ccm Komplement |
| | 0,4 ccm Normal-Serum |
| | 0,2 ccm Normal-Erythrozytensediment |
| | 0,2 ccm NaCl physiologisch |
| 4. Röhrchen: | 0,5 ccm Komplement |
| | 0,2 ccm Normal-Serum |
| | 0,2 ccm Patienten-Erythrozytensediment |
| | 0,2 ccm NaCl physiologisch |

Die Röhrchen werden für 15 Minuten in Eiswasser gestellt und dann bei 37° C für ungefähr 45 Minuten erwärmt. Nun können sie abgelesen werden. Der Versuch ist positiv, wenn im Röhrchen 1 und 2 Hämolyse eintritt und die andern Röhrchen negativ sind. Zu beachten ist, daß, wenn die Proben nicht sofort nach der Präparation in Eiswasser gestellt werden, der Test auch bei der Marchiafava-Anämie positiv ausfallen kann.

Die Bedeutung der Reticulozyten

Es ist heute sichergestellt, daß die Reticulozyten rote Blutkörperchen sind, die am Ende ihrer Ausreifung angelangt sind. Wir unterscheiden nach Heilmeyer 5 Gruppen:

- I: Große kernhaltige Formen.
- II: Knäuel- und Ringformen.
- III: Netzform.
- IV: Unvollständige Netzform.
- V: Körnchen- oder Ausreifungsform.

Reticulozyten, basophil punktierte Erythrozyten und polychromatische Zellen sind, wie die Dunkelfeldbeobachtung gezeigt hat, wahrscheinlich genetisch identisch und deuten auf einen Reiz zur Zellneubildung hin. Die Reticulozyten sind im Hellfeld besser quantitativ zu erfassen als die polychromatischen oder die basophil punktierten Zellen. Schon auf den kleinsten Reiz hin steigen sie meßbar an. Werte von über 15‰ mit der Brillantkresylblau-Methode (siehe S. 101) müssen als pathologisch bewertet werden. Eine Reticulozytenerhöhung zeigt jedoch nur an, daß ein Reiz zur Blutneubildung besteht. Die Ursache dieses Reizes kann eine ganz verschiedenartige sein. Erst wenn eine Blutungsanämie, eine Perniciosa oder ein andersartiger Reizzustand ausgeschlossen sind, und die *Erhöhung der Reticulozytenzahlen eine dauernde ist*, darf angenommen werden, daß ein hämolytischer Prozeß in Frage kommt. Beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus können die Werte dauernd zwischen 200 und 600‰ im Blut betragen; in Ausnahmefällen sind sie aber auch normal. Überhaupt muß darauf hingewiesen werden, daß nach unseren Erfahrungen *normale Reticulozytenzahlen nicht gegen eine Hämolyse sprechen müssen*. Bei hämolytischen Krisen steigen sie bis zu 1000‰ an. Die Zahl der gefundenen Zellen hängt etwas von der Methodik ab. Am meisten findet man mit der Betrachtung im Dunkelfeld, wie sie von M a t h e w 1929 erstmals in Australien angegeben und von N i z e t 1944 in Europa eingeführt wurde. Diese Methode hat zudem den Vorteil, daß die Auszählungen am gewöhnlichen May-Grünwald-Präparat vorgenommen werden und daß auch ältere Präparate noch nachträglich auf Reticulozyten durchgesehen werden können. Sind sehr viele Reticulozyten vorhanden, so können sie dem Blutbild ein makrozytäres Aussehen verleihen. Es sind dies die gleichen Zellen, die in der M a y - G r ü n w a l d - Färbung polychromatisch erscheinen. Wird die Makrozytose durch solche junge Zellen bedingt, so spricht man von einer «*Pseudomakrozytose*». Die Reticulozyten weisen, verglichen mit normalen Erythrozyten, eine verminderte Aggregationsfähigkeit auf. Außerdem sind sie spezifisch leicht. Im Blutsenkungsröhrchen schweben sie daher über den gewöhnlichen Erythrozyten und sind bei gehäuften Auftreten dafür verantwortlich, daß die obere Grenze der Erythrozytensäule unscharf ist (Schleiersenkung nach G r i p w a l l).

Die sehr schönen Untersuchungen von Ungricht haben ergeben, daß beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus die Reticulozyten im Blut zahlreicher sind als im Knochenmark. Sowohl vor als auch nach Splenektomie finden sich besonders zahlreich die sogenannten «*einpunktigen Reticulozyten*», welche der Gruppe V nach Heilmeyer angehören und vermehrt sind, weil sie infolge der konstitutionellen Minderwertigkeit der Erythrozyten nicht vollständig zu normalen Erythrozyten ausreifen. Die erworbenen hämolytischen Anämien haben im Knochenmark mehr Reticulozyten als im peripheren Blut, wie das auch bei anderen Anämien das übliche ist.

Die einpunktigen Reticulozyten unterscheiden sich von Innenkörperchen dadurch, daß sie weniger ausgesprochen randständig sind und bei Färbung mit Brillantkresylblau und Nachfärbung mit Giemsa noch deutlicher sichtbar werden, während die Innenkörper verschwinden.

Knochenmarksbefunde bei hämolytischen Anämien

Bei chronischen Hämolysen ist das Knochenmark im allgemeinen, im Sinne einer Kompensation, hyperplastisch. Die Ausstriche sind sehr zellreich und die *Erythroblasten* vermehrt. In der Mehrzahl sind es kleinere Erythroblastenformen, die überwiegen. Häufig sieht man besonders kleine Exemplare, sogenannte Mikronormoblasten und nacktkernige Formen. Der Reifungsgrad ist unterschiedlich und hängt von der jeweiligen Regenerationsgröße ab. Zahlenmäßig in geringerer Zahl finden sich größere und große Makroblasten sowie unreife Proerythroblasten. Megaloblasten und Promegaloblasten kommen bei hämolytischen Anämien nie vor (Rohr). Abnorme Kariorrhesis ist nur selten zu sehen. Interessant ist, daß die Markreticulozyten in geringerem Maße vorhanden sind als die Blutreticulozyten (Ungricht). Rohr weist besonders darauf hin, daß im Blute bei konstitutioneller hämolytischer Anämie sogenannte *einkernige Reticulozyten* vorkommen. Er hält sie für degenerative Produkte, die auf die besondere Minderwertigkeit der Erythrozyten bei dieser Krankheit zu beziehen sind. Angeborene wie erworbene hämolytische Anämien zeigen im Prinzip ungefähr ein ähnliches Bild im Knochenmark. Letztere Formen weisen gelegentlich eine gewisse Reticulumbeteiligung auf (Rohr). Auf die speziellen Befunde bei der Cooley-Anämie, bei der Sichelzell-Anämie und bei Elliptozytose soll später eingegangen werden. Bei nur geringgradigen Hämolysen ist es erfahrungsgemäß nicht möglich, den Prozeß im Knochenmarksausstrich zu erkennen.

Die klinische Bedeutung der antihämolytischen Faktoren

Auf die Tatsache, daß bei jedem hämolytischen Prozeß gewisse inhibitorische Prozesse einwirken, haben wir bereits früher hingewiesen (siehe Seite 75). Im Innern des Erythrozyten ist es bereits die *Katalase*, die das Hämoglobin vor Oxydation schützt und demnach als Antihämolyticum betrachtet werden kann. Nicht ausgeschlossen ist, daß an diesem Ort noch andere Systeme in dieser Richtung wirksam sind. Um den Erythrozyten herum liegt die *antisphärische Substanz* von P o n d e r, die mit Sicherheit ebenfalls als Inhibitor zu betrachten ist. Entfernt man durch Waschen die antisphärische Substanz, so fallen die Erythrozyten viel leichter der Hämolyse anheim. Im Plasma sind es vor allem *Cholesterine*, weniger die *Lezithine*, welche antihämolytisch wirken. Wir wissen, daß diese Körper die Hämolysine an sich binden können und sie so hindern, an die Erythrozyten selbst heranzutreten (siehe Seite 78). Klinisch hat sich in letzter Zeit vor allem V a n d e n - b r o u c k e mit der Frage der Antihämolyticis beschäftigt. Unter Anwendung von progressiven Serumverdünnungen, der Nephelometrie und der Titration hat der Autor gefunden, daß Zusatz von Cholesterin und Lezithin die Erythrozyten vor der Einwirkung von Lysolezithin schützt. Hinsichtlich der Natur des Ursprungs der antihämolytischen Kraft im Plasma wurde festgestellt, daß diese von der Aktivität der *Lipoidfraktionen* abhängt. Die Lipoidfraktion der Leber wirkt besonders stark antihämolytisch. Diese ist besonders klein beim Ikterus neonatorum, bei der Erythroblastosis foetalis und bei der toxischen Hämolyse durch Tetrachlorkohlenstoff. Das reine Lezithin besitzt keine antihämolytische Kraft. Das Cholesterin wirkt stark antihämolytisch, jedoch beschränkt sich diese Aktivität auf das freie Cholesterin. In der Eiweißfraktion ist die antihämolytische Kraft ebenfalls an das Cholesterin gebunden, das sich in einem Proteinkomplex befindet. V a n d e n B r o u c k e wies nach, daß das Plasma der Milzvene eine kleinere antihämolytische Kraft aufweist als dasjenige der Arterie. Die Verringerung der antihämolytischen Eigenschaften des Serums bei der konstitutionellen hämolytischen Anämie geht parallel der Schwere der Affektion. Die antihämolytischen Eigenschaften vermehrten sich dagegen bei anderen Milzaffektionen, die mit Stase einhergehen (Thrombophlebitis, Stauungsmilz). Für die kongenitale hämolytische Anämie nimmt der Autor einen maßgebenden Einfluß der *Milz* an, die wahrscheinlich das Lysolezithin bildet und eine Fraktion der antihämolytischen Bestandteile des Serums bindet. Aber auch die *Leber* ist an gewissen hämolytischen Prozessen beteiligt.

So fand der Verfasser, daß die antihämolytische Kraft des Serums bei akuter gelber Atrophie ausgesprochen vermindert war. Bei experimenteller makrozytärer Anämie durch Tetrachlorkohlenstoff sowie im anaphylaktischen Schock ist dasselbe zu beobachten. Die bekannte gute Wirkung der Transfusionen bei der *Lederer-Anämie* führt der Verfasser darauf zurück, daß bei dieser Krankheit die antihämolytische Kraft des Serums enorm vermindert ist und durch das zugeführte Serum sofort wieder hergestellt werde. Bei verschiedenen Formen von hämolytischen Prozessen, so auch bei der *perniziösen Anämie*, fand er eine deutlich verminderte anti-hämolytische Fraktion im Serum. Zusammenfassend ist Verf. der Ansicht, daß bei der normalen und pathologischen Hämolyse ein Gleichgewicht zwischen hämolytischen und antihämolytischen Substanzen im Plasma besteht. Dieses Gleichgewicht ist gestört, entweder durch einen Überschuß von hämolytischen Substanzen (kongenitale hämolytische Anämie) oder durch einen Mangel von antihämolytischen Substanzen (Lederer-Anämie, Ikterus neonatorum, Erythroblastosis foetalis). Zu ähnlichen Schlüssen ist, unabhängig von Van den Broecke, in USA Josephs gekommen, der insbesondere bei der Sichelzellanämie und beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus das Fehlen eines antihämolytischen Prinzips im Plasma als wichtigen Faktor annimmt. Er glaubt, daß der Körper in Äther löslich, eiweißfrei und in kleinsten Mengen wirksam sei.

Neuerdings hat Martin du Pan wieder auf die Wichtigkeit der *Antiagglutinine* bei Transfusionen hingewiesen.

Anläßlich der Beobachtung eines Falles von hämolytischer Anämie durch Kälteagglutinine bis zu einem Titer von 2048, verbunden mit positivem WaR. konnte zunächst kein Spender gefunden werden, dessen Erythrozyten mit dem Serum des Empfängers verträglich waren. Endlich konnte ein passender Donator gefunden werden, dessen Blut dem Kinde transfundiert wurde. Man ging der Sache nach und fand, daß die Spenderin antiagglutinable Substanzen in ihrem Serum enthalten müsse.

Es sind dies Beobachtungen, die bereits früher von Moss, Schiff, Lewinson und Lubinski gemacht worden sind. Es ist aber das Verdienst von Martin du Pan, uns diese Tatsachen wieder in Erinnerung gerufen zu haben. Die Antiagglutinine, welche im Gegensatz zu den Agglutininen, welche meistens Gamma-Globuline sind, der *Albumin-Fraktion* angehören, kommen offenbar bei allen Menschen in verschiedenen Quantitäten vor und spielen hinsichtlich des Ausmaßes einer Agglutination, die sekundär mit Hämolyse verbunden ist, eine bestimmte Rolle.

Einflüsse der chemischen Struktur der Erythrozyten

Nach der Auffassung und den experimentellen Ergebnissen von P o n d e r hat der spezielle chemische Aufbau der Erythrozyten wahrscheinlich einen maßgebenden Einfluß auf die Art und die Größe der Hämolyse. Dementsprechend spielt auch der pathologische innere Aufbau der Zellen bei bestimmten Krankheiten eine große Rolle. Klinisch wurden entsprechende Untersuchungen durch E r i c k s o n und Mitarbeiter bei der Perniciosa begonnen (siehe Seite 31). Leider sind diese unterbrochen worden.

Heute sind wir noch nicht so weit, daß von der chemischen Seite her Fragestellungen über hämolytische Funktionen routinemäßig untersucht werden können.

Klinische Einteilung der Hämolyisen

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, hämolytische Krankheiten und Zustände einzuteilen. Unbedingt den Vorzug geben wir einer *ätiologischen Klassifizierung*.

Die Fortschritte der Serologie in den letzten Jahren zeigen, daß wir mit dieser Einteilung auf dem richtigen Wege sind, wenn schon die letzten Fragen hinsichtlich der Ursachen vieler Hämolyisen noch im Dunkel sind, die Einteilung vorläufig noch Lücken zeigt und gewisse Erkrankungen vorläufig rein deskriptiv behandelt werden.

A. Hämolyisen durch Infekte und Toxine

1. Infektionen

- a) Sepsis.
- b) Infektionen mit *Clostridium Welchii* (Gasbrand).
- c) Malaria und Schwarzwasserfieber.
- d) Oroyafieber.

2. Gifte

- a) Gewerbliche und medikamentöse Gifte.

Nitrite.

Organische Verbindungen: Methylchlorid, Phenylhydrazin, Guajakole, Cryogenin-Lumière, Dinitrobenzol, Toluolyendiamin, Dinitrotoluol, Phenylhydroxylamin, Anilin, Pyrogallol, Myanesin, Sulfonamide (Sulfanilamid, Sulfapyridin, Irgafen, Disulfone, Prontosil, Sulfothiazol, Sulfodiazin, Pyrimidinverbindungen, Elkosin, Diazil).

Phosphor.

Arsen und Salvarsan-Derivate.

Kaliumchlorat.

Blei.

- b) *Pflanzliche Gifte*: Saponine, Rizine, Allylpropyldisulfid, Favismus, Bagdad-Frühlings-Anämie.
- c) *Tierische Gifte*: Schlangengifte, Skorpiongift, Spinnengift.
- d) *Stoffwechselgifte*: Gallensäuren, Indol, endogene Stoffwechselgifte, *paroxysmale Myoglobinurie*, *Haff-Krankheit*, *Myositis myoglobinurica*, *Myoporphyrie*, *Kreuzlähme des Pferdes*, *Endemische Myoglobinurie des Pferdes*, *Myoglobinurie bei Kälbern*.

3. Physikalische Faktoren.

- a) *Verbrennung*.
- b) *Abkühlung*.
- c) *Ultraviolettbestrahlung*.
- d) *Röntgenbestrahlung*.
- e) *Osmotische Hämolyse*.
- f) *Mechanische Traumatisierung der Erythrozyten*.
Marsch-Hämoglobinurie.
Crush-Syndrom.
Starkstrom-Unfälle.
Ultraschall.

B. Komplexe Hämolysine

1. *Die paroxysmale Kältehämoglobinurie*.
2. *Die chronische hämolytische Anämie mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (Typus Marchiafava)*.
3. *Experimentelle hämolytische Anämie*.
 - a) *Immunhämolytisches System*.
 - b) *Flußsäure als komplexes Hämolysin*.

C. Agglutinine

1. *Iso-Agglutinine des Blutgruppensystems A B O*.
2. *Die Faktoren M, N und P*.
3. *Das Rhesus-System: Erythroblastosis foetalis*.
Transfusionszwischenfälle infolge Unverträglichkeit des Spenderblutes.
4. *Idiopathische inkomplette Agglutinine (L o u i t - Anämie)*.
5. *Kälteagglutinine*.
6. *Agglutination durch verunreinigende Bakterien (Thomsen-Phänomen)*.
7. *Agglutination durch Concanavalin A*.
8. *Agglutination durch Fluß- und Gerbsäure*.
Bemerkungen zur bisherigen deskriptiven Einteilung der erworbenen hämolytischen Anämien.
 - a) *Die Lederer-Anämie*.
 - b) *Die makrozytäre hämolytische erworbene Anämie mit verminderter osmotischer Resistenz, Typus Dyk'e-Young*.

D. Kongenitale Störungen im Aufbau der Erythrozyten

1. *Familiäres Auftreten*.
 - a) *Der konstitutionelle hämolytische Ikterus*.
 - b) *Die Sichelzellanämie*.
 - c) *Die Cooley- und Mittelmeeraanämie*.
Die schwere Form (Thalassaemia major).
Die milde Form (Thalassaemia minor).
 - d) *Die Elliptozytose*.

Pathologische Manifestationen hinsichtlich Erythrozytenform und Farbstoffen bei quantitativ und qualitativ unterschiedlicher Hämolyse.

Erythrozyten-Abbau	Normaler Abbau	leicht gesteigerter Abbau	Gesteigerter Abbau	Stark gesteigerter Abbau (akute Hämolyse)	Pathologisch verlaufender Blutabbau	Gesteigerter Abbau bei pathologischem Aufbau der Erythrozyten
Erythrozyten Morphologie	bikonkav	sehr spärlich Sphärozyten	Sphärozyten +	Sphärozyten ++ Blutschatten +	Sphärozyten + evtl. Innenkörper +	Sphärozyten (familiär) Leptozyten Drepanozyten Elliptozyten evtl. basophil punktierte E. (Pb) evtl. Fluoreszyten (<i>Perniciosa und Pb</i>)
Blutplasma-Farbstoffe	Bilirubin ind. bis 1,0 mg %	Bilirubin ind. leicht erhöht	Bilirubin ind. ++ evtl. Bil. dir. +	Bilirubin ind. ++ Bilirubin dir. ++ Hämoglobin ++ Methämalbumin +	Methämalbumin + Verdochromogene + (Sulfhämoglobin) evtl. Abbaustoffe des Myoglobins	Bilirubin ind. +
Urin-Farbstoffe	Sterkobilin neg. bis Spuren	Sterkobilin + Urochrom B +	Sterkobilin ++ Urochrom B + evtl. Uroerythrin +	Sterkobilin ++ Hämoglobin + ev. Bilirubin + Urochrom B +	evtl. Methämalbumin evtl. Abbaustoffe des Myoglobins evtl. Koproporphyrin 3 evtl. Urochrom B	Sterkobilin ++ evtl. Koproporphyrin 3 (<i>Perniciosa + Pb</i>) Urochrom B
Stuhl-Farbstoffe	Sterkobilin unter 150 mg pro die Koprochrome +	Sterkobilin über 150 mg pro die Koprochrome ++	Sterkobilin stark erhöht Koprochrome ++	Sterkobilin ++ Koprochrome ++	Sterkobilin ++ evtl. Koproporphyrin 3 Koprochrome ++	Sterkobilin ++ ev. Koproporphyrin 3 + Koprochrome ++

- e) Die makrozytäre familiäre hämolytische Anämie, Typus *Haden*.
 - f) Die hereditäre, geschlechtsgebundene hämolytische Anämie (*Rundles und Falls*).
 - g) Die familiäre, geschlechtsgebundene, mikrozytäre, hypochrome Anämie mit Elliptozytose (*Coolley*).
 - h) Die familiäre hämolytische Anämie bei Philippinern (*Stranski und Regala*).
 - i) Die familiäre Erythroblastose mit verminderter osmotischer Resistenz (*Debler*).
 - k) Die familiäre Methämoglobinämie.
 - l) Die hereditäre, nicht sphärozytäre Anämie (*Crosby*).
2. Nichtfamiliäre kongenitale Störungen.
- a) Die konstitutionelle hyperchrome Elliptozytenanämie (*Fanconi*).
 - b) Die kongenitale hämolytische Anämie mit spontaner Innenkörperbildung.
 - c) Konstitutionelle Anfälligkeit zu Hämolysen.

E. Sekundäre (symptomatische) Hämolysen infolge Stoffwechselstörungen

1. Die Hämolyse bei der perniziösen Anämie.
2. Die Blei-Anämie.
3. Hämolysine durch Veränderungen im Blutplasma.
4. Hämolytische Prozesse durch Störung der Milzfunktion.
 - a) Lymphatische Leukämie.
 - b) Myeloische Leukämie.
 - c) Lymphogranulomatosis.
 - d) Perniziöse Anämie.
 - e) Die splenomegale Leberzirrhose und Hämochromatose.
 - f) Cholangitis und Hepatitis.
 - g) Andere entzündliche Erkrankungen.
 - h) Nichtentzündliche splenomegale Zustände.

F. Die Beziehung von hämolytischen Zuständen zur Leberfunktion.

G. Der Ikterus intermittens juvenilis (*Meulengracht*) Cholémie familiale (*Gilbert*)

A. Hämolysen durch Infekte und Toxine

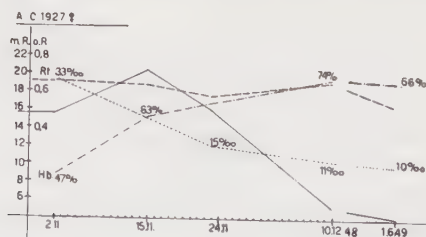
1. Infektionen

Viele *Bakterien* produzieren Hämolysine, deren Wirksamkeit von den speziellen Eigenschaften des Stammes und des Wirtes abhängig ist. Die Toxine treten mit der Erythrozytenmembran in Verbindung und verändern ihre Permeabilitätsverhältnisse. Neuerdings konnte zwar vorläufig nur experimentell von *Hirst* und *Burnet* gefunden werden, daß auch *Viruserreger* an die Erythrozytenmembran herantreten und dort vollständige Agglutination oder Blockierung von Rezeptoren hervorrufen. Dabei ist die Frage noch offen,

ob man es mit immunisatorischen Vorgängen oder mit Stoffwechselstörungen zu tun hat.

a) Sepsis: Hämolytische Anämien können durch *Streptokokken*, *Staphylokokken* oder *Colibazillen* ausgelöst werden. Besonders der anaerobe hämolytische Streptokokkus, der bei puerperaler Sepsis gefunden wird, hat beträchtliche hämolytische Eigenschaften. Immerhin ist überraschend, in wie wenigen Fällen von Sepsis die Anämie mit einiger Sicherheit direkt der Hämolyse zugeschrieben werden kann. Häufig wirkt die Infektion hemmend auf die Neubildung von Erythrozyten im Knochenmark und bedingt dadurch eine Anämie. In denjenigen Fällen, bei denen die Mikroben einen direkten hämolytischen Effekt ausüben, kann die Anämie aber sehr ausgesprochen sein. Die Zahl der roten Blutkörperchen kann in wenigen Tagen auf unter 2 Millionen pro Kubikzentimeter abfallen. Der Farbe-Index ist gewöhnlich unter 1 oder um 1. Regenerative Zeichen lassen sich in Form einer erhöhten Reticulozytenzahl erkennen. Gelegentlich finden sich auch Normoblasten im Ausstrich. Einen interessanten Fall von Hämolyse bei *Endocarditis lenta* haben wir kürzlich selbst beobachtet:

A.C. ♀, 21jährig: Gravida im 7. Monat. Wurde wegen *Endocarditis lenta* in die Klinik aufgenommen, nachdem sie 2 Wochen vorher mit intermittierenden Temperaturen erkrankt war. Milz palpabel. In Blutkulturen konnten mehrfach nichthämolytische Streptokokken nachgewiesen werden. Blutsenkungs-Reaktion 72 mm (nach Alder). Blutbild: Erythrozyten 3.3 Millionen am 30. Okt. 1948. Hämoglobin 39%, Farbeindex 0,58. Leukozyten 5000, davon Promyelozyten $1\frac{1}{2}\%$, Myelozyten 1%, Metamyelozyten $1\frac{1}{2}\%$, Neutrophile Stabkernige 38%, Segmentkernige 32%, Eosinophile 0, Basophile 0. Monozyten 11%, Lymphozyten $17\frac{1}{2}\%$, Plasmazellen 0, Granula der Neutrophilen fein bis mittelgrob. Die roten Blutkörperchen zeigten starke Aniso-, ausgesprochene Mikro-, weniger starke Makrozytose. Deutliche Polychromasie. Reticulozyten 33‰. Thrombozyten nicht vermindert. Blutgruppe O. Rh. +. Im Serum keine Agglutinine nachweisbar,

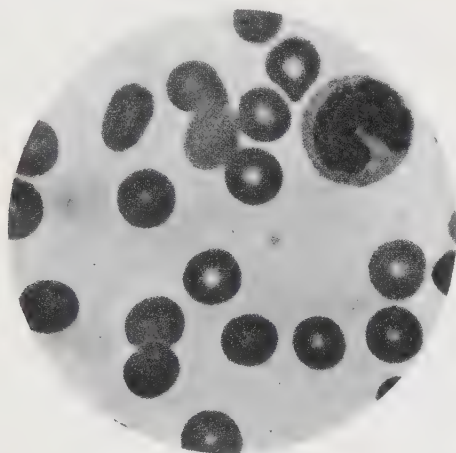


Verlauf einer erworbenen hämolytischen Anämie bei Sepsis lenta. Unter Penicillin-Behandlung Rückkehr der osmotischen und insbesondere der mechanischen Inkubationsresistenz auf normale Werte. (Die gewöhnliche osmotische und mechanische Resistenzprüfung zeigten nie abnorme Werte.)

- o. R. = osmotische Inkubationsresistenz.
- m. R. = mechanische Inkubationsresistenz.
- Rt. = Reticulozyten.

Coombs-Test negativ. Rest-N 18,8 mg%, Serumeisen 95 $\gamma\%$, Barkan-Eisen im Serum 224 $\gamma\%$, in den Erythrozyten 2760 $\gamma\%$ (erhöht). WaR negativ. Wärme-Test negativ. Kälteagglutinine nicht nachweisbar. Osmotische Resistenz 0,48 bis 0,32% (normal). Mechanische Resistenz 1,6% (normal). Die osmotische Inkubationsresistenz betrug 0,66—0,34%, war also stark vermindert, desgleichen die mechanische Inkubationsresistenz (15,6%).

Auf intensive Penicillin-Behandlung wurden die Blutkulturen sofort negativ. Auch die hämolytische Anämie besserte sich. Über die Normalisierung der osmotischen und mechanischen Inkubationsresistenz orientiert beistehende Kurve. Pat. konnte im Dezember 1948 geheilt entlassen werden und gebar in der Folge ein gesundes Kind. Sie ist heute geheilt.



Blutausstrich desselben Falles zu Beginn der Krankheit. Deutliche Anisozytose, leichte Mikro- und Makrozytose (vergr. 1000 $\times$).

Mit der angewandten Untersuchungstechnik, insbesondere mit der Prüfung der osmotischen und mechanischen Inkubationsresistenz war es möglich, zu beweisen, daß eine hämolytische Anämie vorliegen mußte. Damit war auch die im Blutbild außerordentlich deutliche Mikrosphärozytose erklärt (siehe Abbildung). Durch die Freundlichkeit von Dr. Gubler aus dem Hygiene-Institut der Universität Zürich (Direktor Prof. H. Mooser) war es möglich, nachzuweisen, daß der Streptokokkenstamm der Patientin exquisit unter anaeroben Verhältnissen sowohl Patienten-Erythrozyten wie auch Erythrozyten von gesunden Kontroll-Personen hämolysierte, während andere Lenta-Stämme die Erythrozyten unserer Patientin nicht hämolysierten. Die Hämolyse bei der Kranken ist somit auf die direkte Einwirkung der Streptokokken zurückzuführen, und steht nicht etwa mit der leichten Milzvergrößerung im Sinne einer Hypersplenie in Zusammenhang.

b) Infektionen mit Gasbrand (*Bact. perfringens* und *Bact. Welchii*) können hämolytische Anämien hervorrufen. Sie haben ge-

wöhnlich makrozytären Charakter. Es kommt zu ausgesprochenem Ikterus. Die Leukozyten steigen bis auf 50 000 an. Normoblasten und Myelozyten finden sich häufig im Blutaussstrich. Methämalbuminämie, Sulfhämoglobinämie sowie Hämoglobinurie werden beobachtet. Wird die Infektion überstanden, so tritt rasche Besserung auf.

c) *Malaria und Schwarzwasserfieber*: Die Anämie entsteht wegen mechanischer Destruktion der roten Blutkörperchen durch die Plasmodien, die sich innerhalb der Zellen entwickeln. Die Schwere der gewöhnlich normochromen und normozytären Anämie ist in hohem Maße direkt proportional der Intensität und der Dauer der Infektion. Wenn die Blutdestruktion sehr intensiv ist, kann die Anämie leicht makrozytären Einschlag bekommen. Zu beachten ist, daß nicht jede Anämie bei Malaria hämolytisch ist, sondern daß es wegen der Splenomegalie auch zu einer einfachen Markhemmung kommen kann.

In einem selbst beobachteten Fall von chronischer Hämolyse bei chronischer Malaria bestand ein leicht makrozytäres Blutbild ohne eigentliche Anämie (4,8 Mill.), eine Bilirubinämie von 1,5 mg%, Retic. 15%. Die osmotische und mechanische Resistenz waren normal, dagegen war die mechanische Inkubationsresistenz deutlich vermindert. Es bestand gleichzeitig ein Parenchymschaden der Leber mit positiver Galaktoseprobe.

Das *Schwarzwasserfieber* wird heute allgemein als eine besondere Form von akuter Anämie mit Hämoglobinurie und Methämoglobinämie angesehen, die sich in Verbindung mit Malariainfektion entwickelt. Die Symptomatologie ist die gleiche wie diejenige von andern Formen von akuter Hämoglobinurie, abgesehen davon, daß Malariaplasmodien (gewöhnlich Ringformen von *Plasmodium falciparum*) im Blut nachgewiesen werden können. Die genaue Ätiologie des schweren Zustandes wird immer noch diskutiert. Das Leiden wird besonders bei Personen beobachtet, die mehrere Monate in endemischen Gegenden gelebt haben. Man glaubt an besondere *Sensibilisierung* gegenüber Eiweißantigenen des Malariaparasiten, die durch frühere Infektionen stattgefunden hat. Wenn eine neue Infektion einsetzt, Chinin oder Plasmochin angewandt wird, Allergene freigesetzt werden, welche die Malaria-Parasiten zerstören, entwickelt sich eine Reaktion mit hämolytischer Krise. Fairley fand im Serum neben *Bilirubin* besonders auch *Methämalbumin*. Im Urin kommt es zur ausgesprochenen *Hämoglobinurie*. Das beim Schwarzwasserfieber freigesetzte Hämoglobin wird durch die Nieren ausgeschieden. Die Oligurie und Anurie wurden früher allgemein darauf zurückgeführt, daß die Tubuli in den Nieren durch die Präzipitation von Pigment, besonders in saurem Milieu, blockiert wurden. Zur Verhinderung des

Niederschlag wurde lange Zeit Alkalinisierung des Urins empfohlen (siehe Seite 204).

Bei einem 25jährigen Mann mit chronischer Malaria beobachteten wir nach Plasmochin ein akutes Schwarzwasserfieber mit Abfall der Erythrozyten in 3 Tagen von 4,9 Mill. auf 1,4 Mill. Im Blut Hämoglobin, Methämoglobin, Sulfhämoglobin, Bilirubin direkt und indirekt pos. Im Urin Hämoglobin und Methämoglobin. Im Ausstrich massenhaft Innenkörper und 44% Siderozyten zu Beginn der Krankheit. Am 3. Tag osmotische Resistenz 0,58—32%. Mechanische Resistenz 5,6% im Sofortversuch. Kalium im Plasma war nie erhöht. Keine Zeichen von Nierenschädigung. Erholung.

d) *Oroyafieber* (Carrions disease, Verruca peruviana): Eine schwere akute hämolytische Anämie wird durch dessen Erreger, die *Bartonella bacilliformis*, ausgelöst. Die Krankheit kommt besonders in Peru vor und verläuft mit allgemeiner Übelkeit, Kopfweg, Muskelschmerzen, remittierendem Fieber, Schüttelfrösten und einer sich sehr rapid entwickelnden makrozytären Anämie. Das Blutbild entspricht einer akuten Destruktion. Die osmotische Resistenz soll normal sein. Im allgemeinen besteht Leukozytose. Die Sternalpunktion zeigt Normoblastose (Rickets). Die Mortalität ist hoch (30 bis 98%). Der Erreger wird durch die Sandfliege (*Phlebotomus*) und wahrscheinlich noch durch andere Arthropoden übertragen. Er hat Stäbchenform, ist 1—2 μ lang, 0,2—0,5 μ dick und kann nach Giemsa gefärbt werden. Die Bazillen sind kellenförmig angeordnet oder bilden innerhalb der roten Blutkörperchen Klumpen. Eine Abart des Erregers, die *Bartonella muris*, wird bei Ratten gefunden. Sie erzeugen auch dort hämolytische Anämie. Interessant ist, daß die Infektion bei Ratten am besten angeht, wenn die Milz entfernt ist (McNaught, Woods und Scott).

2. Gifte

a) *Gewerbliche und medikamentöse Gifte*. Es sind gewisse Stoffe bekannt, die als Medikamente oder *gewerbliche Gifte* in das Blut übertreten und dort schwere Veränderungen hervorrufen. Diese chemischen Agenzien haben die Eigenschaft, Hämoglobin zu oxydieren, so daß die normalerweise im Körper anwesenden reduzierenden Substanzen wie Gluthation, Ascorbinsäure und die Katalase keinen Schutz mehr gegen die Einwirkung dieser Toxine bieten können. Die Oxydation führt zu *Methämoglobin-* oder *Sulfhämoglobinbildung* innerhalb der Erythrozyten. Das Methämoglobin tritt später aus den Zellen aus und wird im Serum als Serum-Methämalbumin wieder gefunden. Sulfhämoglobin (Verdoglobin S) entsteht mit Vorliebe, wenn Schwefelverbindungen mit im Spiele sind. Dieser Körper ist nicht mehr reversibel, sondern muß aus

dem Körper ausgeschieden werden, während Methämoglobin, solange es innerhalb der Erythrozyten vorhanden ist, noch zu Hämoglobin reduziert werden kann (Nachweis siehe Seite 50). Parallel mit der Methämoglobinbildung können im Innern der Erythrozyten Innenkörper entstehen. Jung unterscheidet Gifte, welche nur die äußere Erythrozytenschicht (Plasmolemma) unter der Membran angreifen und über das Fermentsystem wirken. Sie bewirken Koagulation mit Innenkörperbildung. Dazu gehören die aromatischen Nitro- und Aminokörper. Andere Stoffe, zu welchen u. a. KClO_3 und AsH_3 zu rechnen sind, greifen mehr den Kern des roten Blutkörperchens an, wobei das Hb als Katalysator für den Umsatz der Toxine wirkt und Methämoglobin entsteht. Innenkörper kommen dabei weniger vor.

Nitrite wirken entweder als gewerbliche Schädigungen (Nitroglycerin) oder sie werden medikamentös bei Herzkranken (Amylnitrit, Erythroltetranitrat usw.) verabreicht. Auch Bismuthum subnitricum, das bei Darmaffektionen gegeben wird, kann unter Umständen zu Hämolyse führen. Dasselbe wurde von Ammoniumnitrat beobachtet, das zeitweise als Diureticum ziemlich verbreitet war. Über eine Massenvergiftung von 71 Personen (davon 7 tödlich) mit Natriumnitrit infolge Verwechslung mit Kochsalz haben 1948 Schulze und Scheibe berichtet. Nitrite bewirken ziemlich rasch und in quantitativ faßbaren Mengen Methämoglobinbildung. Der chemische Vorgang ist allerdings nicht genau bekannt (Greenberg, Lester and Haggard, 1943).

Abgesehen von den oben genannten Giftstoffen kann aber auch eine natürliche Nahrung, die besonders reich an Nitraten ist, unter Umständen zu hämolytischen Prozessen mit Methämoglobinurie führen. Solche Beobachtungen wurden von Riggs gemacht. Die im Darm der Patienten vorhandenen *Colibazillen* reduzieren die eingenommenen Nitrate zu Nitriten, wodurch diese toxisch wirken können.

In den letzten Jahren wurden in Amerika Fälle veröffentlicht, wobei es durch Trinkwasser-Genuß bei kleinen Kindern zu hämolytischen Anämien mit Zyanose kam. Es stellte sich heraus, daß es sich dabei um Vergiftungen durch besonders *nitratreiches Quellwasser* handelte. Säuglinge reduzieren diese Nitrate im Darm zu Nitriten und werden durch die Mucosa in die Blutbahn resorbiert, wo sie zu Methämoglobinbildung führen. Diesbezügliche Beobachtungen stammen von Medovy, Guest, Victor und Ferrant sowie von Comly. In einem Fall kam es zum tödlichen Ausgang. Die Behandlung besteht in Verabreichung von 1%iger Methylenblau-Lösung i. v. (1 mg pro Kilogramm Körpergewicht).

Noch besser soll Ascorbinsäure i. v. wirken. Beide Medikamente reduzieren das gebildete Methämoglobin wieder zu Oxyhämoglobin.

Organische Verbindungen. Von einfacheren Verbindungen ist das *Methylchlorid* zu nennen. Von diesem weiß man (Kegel, McNally und Pope), daß es bei Entweichung aus *Haushaltungskühlschränken*, wo es als Kühlmittel gebraucht wird, Vergiftungserscheinungen im Sinne von Bilirubinämie und Leukozytose machen kann. *Myanesin* ist ein α -Glyzeroläther, wird therapeutisch als Curare-Ersatz gebraucht und kann starke Hämolyse hervorrufen (Clendon und Penfold).

Phenylhydrazin scheint direkt auf die roten Blutkörperchen einzuwirken (Bratley und Burroughs). Je nach der verabreichten Gabe kann der hämolytische Effekt reguliert werden und Phenylhydrazin wird deshalb bei Polyzythämie therapeutisch angewandt. Ein verkapptes Phenylhydrazin-Derivat ist übrigens *Cryogenin Lumière*, das als Antipyretikum und Antirheumatikum früher vielfach verwendet wurde. Neben Zyanose und geringer Methämoglobinämie bewirkt es ausgesprochene *Innenkörperbildung*. Ähnlich wirken das früher viel verabreichte *Azetanilid* und das *Phenazetin*. Dieser Körper verursacht übrigens häufig pathologische intrazelluläre Farbstoffe *ohne* Innenkörperbildung (Jasinski).

Eine von uns beobachtete 40jährige Kranke (W.M.) nahm seit Jahren wegen migräneartiger Kopfschmerzen täglich 2—5 Tabletten *Saridon* (phenazetinhaltig). Da der Umgebung immer wieder die blaue Hautfarbe auffiel, wurde Pat. zur Untersuchung gebracht. Wir vermuteten sofort eine Methämoglobinämie. Das Blut war schokoladenfarben. Spektroskopisch konnte *Sulfhämoglobin* gefunden werden. Eine Anämie bestand nicht: Hämoglobin 89%, Erythrozyten 4,2 Millionen. Farbe-Index 1,05. Reticulozyten 4%. *Keine Innenkörper*. Osmotische Resistenz 0,40—0,26, osmotische Inkubationsresistenz 0,50—0,34. Mechanische Resistenz 1,7%. Mechanische Inkubationsresistenz 3,1%. Wärmetest negativ. Im Urin Urobilinogen-Spuren. O₂-Kapazität (Haldane-Barcroft) 16,2 Vol.%, ergibt berechnet 79% Hb. Die Differenz zum effektiv nach Sahli gemessenen Wert von 89% ist durch inaktives Hämoglobin (Sulfhämoglobin) bedingt. Die gefundenen Werte zeigen, daß bei der Patientin kein vermehrter Blutabbau trotz *Sulfhämoglobinämie* vorliegt. Damit stimmt klinisch überein, daß es außerordentlich lange dauert (ca. 100 Tage), bis die Sulfhämoglobinämie verschwindet.

Dinitrobenzol, Toluolyendiamin, Dinitrotoluol, Phenylhydroxylamin und Anilin spielen vorwiegend in der Gewerbe-Medizin eine Rolle. Neben ihrer hämolytischen Wirkung schädigen sie auch noch das Knochenmark und können dort Aplasie hervorrufen (Goldwater, Schwarz und Teleky). Aber auch parenchymatöse Leberschädigungen sind durch diese zyklischen Stoffe beobachtet worden, so daß *Hämolyse, Knochenmarks- und ferner Leberschädigung* nebeneinander beobachtet werden kann.

Medizinisch sind die genannten Stoffe insofern von einer gewissen Bedeutung als sie die Eigenschaft haben, die *Haut durch-*

dringen zu können. Über einen gemeinsam beobachteten Fall von Pyrogallol-Hämolyse infolge äußerer Applikation hat H e g g l i n berichtet.

Es handelte sich um einen Patienten, bei dem wegen eines Lupusherdes in der Glutäalgegend 50% Pyrogallogelant aufgelegt wurde. Es trat eine ganz schwere Hämolyse mit Hämoglobinurie und Sturz des Hämoglobins von 90 auf 40% innerhalb von 4 Tagen ein. Bilirubin 3,4 mg%. Im Ausstrich 532% supravital gefärbte Erythrozyten, teils Innenkörperzellen, teils Reticulozyten. Die osmotische Resistenz war minimal bis auf 0,66 vermindert.

Aber auch der Kontakt mit in Anilin gefärbten Kleidungsstücken kann bereits Hämolyse hervorrufen (Graubarth, Bloom, Coleman and Solomon; Gley, Weinberg, Neuland).

Berührung mit gefärbten Decken, Wäschestücken oder frisch gefärbten Schuhen hat bereits Vergiftungserscheinungen gezeigt, ja es genügt sogar die Berührung mit Wäschemarken, um einen hämolytischen Prozeß in Gang zu bringen, der zunächst auf einer Katalaschemmung beruht und dann zu einer immer weitergehenden Oxydation des Hämoglobins führt. Einmaliges Waschen der gefärbten Stücke vor Ingebrauchnahme verhindert Vergiftungserscheinungen. In letzter Zeit sind auch Fälle beschrieben worden, wobei sich Kinder durch Kauen von Farbstiften vergifteten (Mall).

Interessant ist, daß unter Umständen die Kombination von Stoffen eine Methämalbuminämie erzeugen kann. Dies fanden Rosenfeld und Mitarbeiter, welche Chinin und Plasmochin kombiniert gesunden Versuchspersonen verabreichten, während jedes Präparat für sich verabreicht, keine toxischen Reaktionen auslöste. Die Verfasser nehmen eine synergistische Wirkung der beiden Stoffe an.

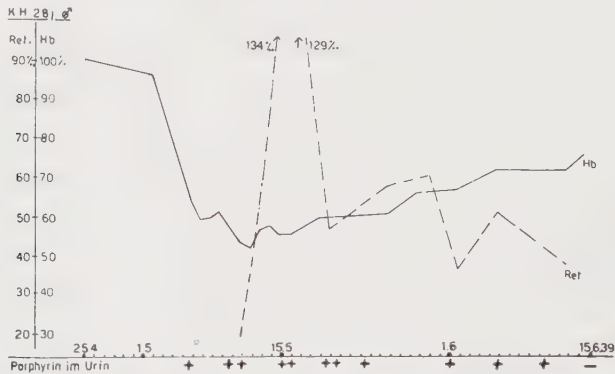
Sulfonamide: Die Besprechung der Blutveränderungen durch Sulfonamide bedarf einer besonderen Beachtung wegen der großen Verbreitung, welche die Medikation dieser Körper in den letzten Jahren erfahren hat. Zyanose bei Verabreichung dieser Körper wurde vor allem bei Sulfanilamid, Sulfapyridin, Irgafen und Disulfonen beobachtet. Weniger ausgesprochen sind die Nebenwirkungen bei Prontosil, Sulfthiazol, Sulfodiazin und den Pyrimidinverbindungen. Aber auch bei diesen am wenigsten toxisch scheinenden Produkten, wie Elkosin und Diazil, haben wir selbst Innenkörperbildung beobachten können. Die Zyanose der Haut ist bedingt durch die Dunkelfärbung des Blutes, das bei der Entnahme eine schokoladenbraune Farbe aufweist. Über die Bedeutung dieser Farbe ist bis heute viel gestritten worden, und man diskutiert vor allem, ob diese durch Methämoglobin oder Sulfhämoglobin be-

dingt ist oder auf Störung der CO_2 -Anhydrase beruht. Eindeutig entschieden ist die Frage heute nicht. Auf jeden Fall ist die Sauerstoffkapazität des Blutes nicht oder zum mindesten nicht in einem Maße herabgesetzt, welches die eigenartige Farbe erklären würde. Jedoch scheint es, daß es mit sehr feinen Methoden gelingt (Fox und Cline), bei jeder derartigen Zyanose Methämoglobin oder Sulfhämoglobin schon in kleinen Mengen (3—10%) nachzuweisen. Biologisch wird dabei Sulfonamid zu Phenylhydroxylamin oder Paramidophenol abgebaut, das oxydativ wirkt und Hämoglobin zu Methämoglobin, Sulfhämoglobin oder einem anderen grünen Chromoprotein umwandelt (Rimington und Hemmings). Besonders erleichtert wird der Vorgang durch die Anti-Katalasewirkung der Präparate, welches Enzym, wie wir wissen, die Ringspaltung des Hämoglobinmoleküls verhindert. Dadurch können schon sehr geringe Giftmengen große Wirkungen auslösen.

Die andere Auffassung, die besonders von Kallner vertreten wird, nimmt an, daß die dunkle Blutfarbe auf der Bildung von sehr labilen Komplexen zwischen Sulfonamid und roten Blutkörperchen beruht. Jasinski glaubt jedoch nicht, daß Kallner je Kranke mit dem charakteristisch dunklen Blut gesehen hat, indem bei diesen die dunkle Blutfarbe nichts weniger als labil sich verhält. Mit der dunklen Farbe zusammen treten in den Erythrozyten meistens *Innenkörper* auf, die je nach dem angewandten Medikament und der individuellen Empfindlichkeit mehr oder weniger zahlreich sind, aber auch fehlen können. Diese Innenkörper sind wahrscheinlich als Abbauprodukte des Eiweißgerüsts aufzufassen (Heubner), wobei möglicherweise auch Farbstoffabbauprodukte mit eingeschlossen sind (Möschlin). Jedoch glaubt Heubner nicht, daß es sich dabei ausschließlich um Methämoglobin handelt, weil nämlich Methämoglobinämie auch ohne gleichzeitige Innenkörperanämie experimentell erzeugt werden kann. Auf jeden Fall ist es nicht zulässig, die Innenkörper als morphologischen Beweis von Methämoglobin oder Sulfhämoglobininbildung zu wollen. Bei langer Verabreichung kann eine hämolytische *Anämie* auftreten. *Bilirubin* im Serum ist unter Umständen leicht erhöht, in schweren akuten Fällen wurde aber auch *Hämoglobinurie* und *Methämoglobinurie* beobachtet. Zuweilen scheint auch ein Abbau über *Porphyrine* einzutreten, und es kommt zu Porphyrurie (Loeffler, Hegglin und Maier 1939, Bunim und Israel 1942, Damashek 1943).

K. H., 1911 geb. Maler. Wurde am 24. 4. 1939 wegen schwerer rechtsseitiger Pneumonie auf der Mediz. Klinik aufgenommen. Im Sputum Pneumokokken-Typ I. Auf Behandlung mit Pneumokokkenserum zunächst Temperaturabfall,

dann aber neuerdings Anstieg mit Empyembildung. Sehr toxischer Zustand. Patient erhielt deshalb vom 30. April bis 8. Mai total 48 g *Dagénan*, worauf das Hb. von 100 auf 55% abfiel. Am 13. Mai Erythrozyten 2,5 Mill. Hb. 53%, Färbe-Index 1,03. Retic. 57%. Ausgesprochene Anisozytose, Mikro- und Makrozytose. Deutliche Polychromasie. Leukozyten 5100. Im Ausstrich zahlreiche junge myeloische Zellen und einzelne Normoblasten. Innenkörper konnten keine gefunden werden. Patient machte in der Folge eine Reticulozytenkrise durch (s. Kurve). Die osmotische Resistenz betrug 0,50—0,28. Im Urin sehr starke *Koproporphyrurie*. Methämoglobin war keines nachweisbar. Im Dunkelfeld zeigten sämtliche Erythrozyten stark aufleuchtende granuliert Einschlüsse, die sich nicht von denen von Reticulozyten unterscheiden ließen.

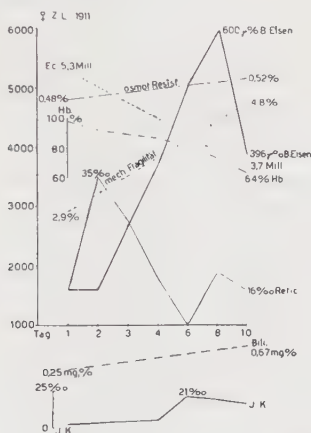


Koproporphyrurie, Hb.-Abfall und Retic.-Krise im Verlauf einer Dagénanbehandlung.

Anämie durch Sulfonamide entwickelt sich 24—72 Stunden nach der ersten Verabreichung des Medikamentes und erreicht gewöhnlich am 5.—7. Tag das Maximum. Der Blutabbau kann sehr intensiv sein und ist gelegentlich durch Gelbsucht, Fieber, ausgesprochene Leukozytose und Regenerationszeichen im Knochenmark begleitet. Es werden Reticulozyten, zuweilen auch Normoblasten, ausgeschwemmt. In seltenen Fällen wird auch Kollaps und Schock beobachtet. Irgendwelche prädisponierenden Faktoren sind nicht festgestellt worden. Zweifellos sind Zyanose, Methämoglobinämie und Innenkörperbildung zwar meist harmlose Begleiterscheinungen der Behandlung, sie sind aber trotzdem Ausdruck einer gewissen toxischen Wirkung, und bei gleicher therapeutischer Aktivität wird man darum den neueren Präparaten, welche diese Nebenwirkungen nicht haben, den Vorzug geben. Eine Illustration über das Verhalten des Blutes bei experimenteller Sulfonamid-Innenkörperanämie gibt folgender Fall:

Z. L., 1911. Bei der Patientin kam es innerhalb von 10 Tagen bei Irgafen-Medikation zu einem Abfall der Erythrozyten und des Hämoglobins und gleichzeitig zu einer leichten Bilirubinämie, intrazellulären Methämoglobinämie, aber fehlender Methämoglobinurie. Die minimale osmotische Resistenz verminderte

sich geringgradig, die *mechanische Resistenz* dagegen zeigte deutliche Verminderung. Das Barkaneisen im Serum und in den Blutkörperchen stieg sehr stark an. Anfänglich Vermehrung der Reticulozyten, später auch Anstieg der *Innenkörper*. Im Blutaussstrich *Mikrosphärozytose*.



Experimentelle Innenkörperanämie durch Irgafen. Man beachte den Abfall der osmotischen Resistenz, die starke Erhöhung der mechanischen Fragilität und die Vermehrung des Bilirubins. Auch das Barkan-Eisen im Serum hat stark zugenommen.

Sulfonamid-Hämolysen wurden in schweren Fällen *behandelt* durch Absetzen der Medikation, Transfusionen, eventuell Methylenblau-Injektionen, Ascorbinsäure und Injektion von Leberpräparaten. Durch gleichzeitige Injektion von Leberpräparaten bei einem mit Irgafen behandelten Kranken gelang es uns übrigens, die Innenkörperbildung und die Zyanose zu vermeiden.

Phosphor ist ebenfalls ein hämolytisches Gift. Wie Xylol usw. wirkt es sowohl auf die *Leber* als auch auf die roten *Blutkörperchen*. Die *Bilirubinerhöhung* im Blut kann daher sowohl hepatisch als auch extrahepatisch bedingt sein. Längere Anwendung kann *aplastische Anämien* infolge Knochenmarksschädigung bedingen.

Arsen: Am bekanntesten ist die Vergiftung durch *Arsenwasserstoff*. Diese kann als Laboratoriumsunfall auftreten (Heggin), wurde aber auch schon bei einer ganzen Besatzung eines Unterseebootes beschrieben (Dudley). Die Vergiftung geht mit *Gelbsucht*, *Hämoglobinurie*, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Durchfällen, Kopfweh und Benommenheit einher. In schweren Fällen beobachtet man außerdem *Leberschäden*, und autoptisch sind die Organe stark gallig gefärbt. Im Gegensatz zu anderer Form von akuter hämolytischer Anämie findet man normale Zahlen von weißen Blutkörperchen oder sogar Leukopenie. Interessant ist auch,

daß der in-vitro-Versuch mit Arsenwasserstoff nicht gelingt. Bei einem sehr schweren Fall, eine Vergiftung bei einem Chemiker, beobachtete Hegglin den enormen Serum-Hämoglobinwert von 1350 mg%, und im Ausstrich-Präparat des Blutes fand er sehr zahlreiche, vollständig ihres Hämoglobins beraubten Stromata (Blutschatten). Von anderen Arsenverbindungen sind vor allem die *Salvarsan-Derivate* zu nennen, die in seltenen Fällen hämolytisch wirken können (Young, Valentine und Howland).

Kaliumchlorat (Kalium chloricum) wurde früher vielfach zur Desinfektion der Mundhöhle, als Gurgelwasser usw. angewandt. Wird das Mittel resorbiert, so hat es einen oxydierenden Effekt auf das Hämoglobin, und es kommt zu Methämoglobinbildung. Ausgesprochene Nierenschädigung, teilweise durch Hämoglobinzyylinder, teilweise durch spezifische entzündliche Veränderungen gehören mit zum Krankheitsbild. Die Behandlung erfolgt wie bei den Sulfonamiden erwähnt. Außerdem empfiehlt sich die Verabreichung von salinischen Abführmitteln und Spülung des Magens.

Die *chronische Bleivergiftung* wird heute in erster Linie als eine Aufbaustörung der Erythrozyten betrachtet und darum auf Seite 261 beschrieben.

Die Behandlung von malignen Tumoren durch intravenöse Bleipräparate hat Gelegenheit zur Beobachtung von *akuten Bleivergiftungen* gegeben. Brookfield beobachtete folgende Veränderungen bei intravenöser Verabreichung:

Es kommt zu einer plötzlichen rapiden Zerstörung der roten Blutkörperchen bei jeder Injektion. Dabei kann sofortige Bluttransfusion nötig werden. Bilirubin im Serum nimmt sofort zu. Basophil punktierte Zellen erscheinen erst *nach* der akuten Hämolyse, ca. 5 Tage später; im Gegensatz zu chronischer Vergiftung beobachtet man Leukozytose mit Ausschwemmen von Myelozyten. Die individuelle Empfindlichkeit auf das Gift ist sehr verschieden.

b) *Pflanzliche Gifte* (Phytotoxine). Als solche sind besonders die *Saponine*, wie sie aus verschiedenen Pflanzen gewonnen werden können, bekannt. Vergiftungen sind selten beobachtet worden. Das Anwendungsgebiet der Körper erstreckt sich auf experimentelle Versuche. Häufiger wurden Vergiftungen durch *Ricine* beschrieben. Diese werden aus Wolfsmilchgewächsen gewonnen und wirken stark hämolytisch. Das offizielle Rizinusöl wird durch Kochen mit Wasser entgiftet. Dagegen erhält das technische Öl (Schmieröl) die Toxine meistens noch in unveränderter Form. Aus *Zwiebeln* konnte ein Stoff, nämlich *Allylpropyldisulfid*, gewonnen werden, der bei der Fütterung an Hunden hämolytische Anämien erzeugte (Williams, Erickson, Beach und Macy).

Favismus. Dieser wird nach heutiger Ansicht durch eine *Bohnenpflanze*, die *Vicia faba*, erzeugt, und es ist bemerkenswert, zu wissen, daß es sich dabei wahrscheinlich um die historisch älteste hämolytische Krankheit handelt, sind es doch *Herodot* und *Pythagoras*, die bereits auf das Leiden aufmerksam gemacht haben. Neuerdings wird die Krankheit aber erst seit 1855 durch Monographien von Autoren aus Sizilien und Sardinien beschrieben.

Die Affektion beginnt sehr plötzlich ohne Prodromalerscheinungen und kann das Bild einer *Lederer*-Anämie machen. Es besteht Betäubungsgefühl mit Mattigkeit und Unwohlsein, Übelkeit und Erbrechen, Tachykardie, Tachypnoe, häufig Schüttelfröste und Blässe. Einige Stunden später tritt im Urin Urobilin auf. In schweren Fällen ist Bilirubin und Hämoglobin im Blut nachweisbar. Akut einsetzende Anämie, Subikterus. Die Leber ist vergrößert, derb und druckschmerzhaft, die Milz ist gelegentlich palpabel. Im Verlaufe von wenigen Stunden kann die Erythrozytenzahl pro Kubikmillimeter auf unter eine Million sinken. Gleich darnach sind Anisocyten, Poikilozyten und polychromatische Zellen sowie Erythroblasten auffindbar. Zu Beginn besteht Leukopenie, später aber Leukozytose. Thrombozyten sind vermindert, später aber überkompensiert. Im Verlaufe von wenigen Tagen kann vollständige Regeneration eintreten. Wassermann-Reaktion gewöhnlich negativ, Auto-Agglutination, Autolysine usw. sind mit den älteren Methoden nicht nachweisbar. Der Versuch nach *Donath-Landsteiner* ist negativ. Hämoglobinämie ist angeblich nur angedeutet nachweisbar, Hämoglobinurie dagegen ein häufiges Symptom.

Bezüglich der *Ätiologie* ist man heute sich einig, daß der Bohnenart *Vicia faba* eine kausale Bedeutung zukommt. Die früheren Vermutungen, die einen Zusammenhang mit Malaria und Lues annahmen, haben sich nicht bestätigt. Die Krankheit kommt besonders in Gegenden, in denen die Bohnen wachsen und in rohem Zustande genossen werden, vor (*Sardinien, Sizilien, Süditalien*). Neuerdings wird sie aber auch in *Amerika* beobachtet, wo diese Bohne auch kultiviert wird (*Rosen, Scanlan*). Das Leiden wird nur beobachtet, wenn die Bohnen blühen oder wenn sie reif geworden sind (April—Juli). Von 1211 Fällen von *Fermi* erkrankten 62% nach dem Genuß der Bohnen und 37% nach Inhalation von Blütenstaub. Die überstandene Krankheit hinterläßt keine Immunität, im Gegenteil, es entstehen häufig Rezidive. Ob mit der Zeit trotzdem eine Desensibilisierung erfolgt, ist eine offene Frage (*Rosen und Scanlan*).

Die Mehrzahl der Beobachter ist heute zur Überzeugung gelangt, daß der Favismus ein toxisches Syndrom darstellt, das durch

eine Substanz bedingt ist, die in den Samen und in den Blüten der Bohne enthalten ist. Lotti und Manai haben gefunden, daß die Toxizität des Blütenextraktes und der dürrn Samen sogar größer ist als diejenige der frischen. Preti glaubt, daß es sich bei der Krankheit um ein *allergisches Geschehen* handelt, indem zunächst eine Sensibilisierung auf die Pollen und Samen erfolgt. Es soll noch nie beobachtet worden sein, daß die Krankheit beim erstmaligen Genuß von Bohnen auftritt. Die Prognose des Leidens ist im allgemeinen günstig. Die Mortalität beträgt in Sardinien unter 8%. Wenn die Kranken sterben, tritt der Tod in der akuten Krise ein. Zur Behandlung wird Adrenalin empfohlen, außerdem scheinen Antihistamin-Präparate günstig zu wirken.

Eine andere Hämolyse, die durch Pflanzen bedingt ist und allergischen Charakter hat, ist die sogenannte *Bagdad-Frühlings-Anämie* von Lederer. Die Krankheit wird im Mittleren Osten beobachtet und beruht auf einer Sensibilisierung durch Pollen, speziell derjenigen von *Verbena hybrida*.

c) *Tierische Gifte*: Die bekanntesten hämolytischen Gifte sind die *Schlangengifte*, insbesondere dasjenige der *Cobra majalis*. Die direkte hämolytische Aktivität dieser Stoffe auf gewaschene Blutkörperchen ist nur eine geringe und bei gewissen Tierarten sogar null. Manwaring hat festgestellt, daß die wirksamen Bestandteile der Schlangengifte als Lezithinase zu bezeichnen sind, welche die Eigentümlichkeit besitzt, besonders leicht und intensiv aus den Lezithinen des Blutplasmas einen Fettsäurerest abzuspalten, wobei das dann an und für sich stark hämolytisch wirksame Monofettsäure-Lezithin entsteht. Außerdem sind die Schlangengifte bis zu einem gewissen Grade an die Anwesenheit von *Komplement* im Plasma gebunden, deren Aktivität durch die Toxine zudem noch gesteigert wird.

d) *Stoffwechselgifte*: Der normale Chylus, wie er bei der Verdauung gebildet wird, hat offenbar beträchtliche hämolytische Eigenschaften. Die dafür verantwortlichen Gesetzmäßigkeiten wurden kürzlich von Johnson, Freeman und Longini beschrieben. Die Autoren stellten fest, daß Lymphe, die vom Dünndarm her stammte, wegen der darin enthaltenen freien Fettsäuren und Seifen hämolytisch wirkt. Experimente ergaben, daß die hämolytischen Eigenschaften im Ductus thoracicus bereits weitgehend verschwinden und daß die Verdünnung des Chylus bei der Einmündung in die Vena subclavia im Blut die hämolytische Aktivität noch mehr reduziert. Untersuchungen an Menschen zeigten, daß nach *fetten Mahlzeiten* die Hämolysebereitschaft der Erythrozyten bedeutend größer war als nüchtern. Bei *perniziöser Anämie* fan-

den die Verfasser nicht nur eine vermehrte Hämolysebereitschaft, sondern sogar eine tatsächlich eingetretene Hämolyse. Die *Verdauungs-Hämolyse* bei gesunden Personen wird aber ohne weiteres durch die normale Tätigkeit des Knochenmarks kompensiert.

Ob *Gallensäuren*, die experimentell sicher hämolytisch wirken, in vivo unter Umständen den Blutabbau befördern, kann zwar vermutet werden, ist aber klinisch sehr schwer zu erfassen. Einesteils können Gallensäuren theoretisch Hämolyse einleiten und eine Hyperbilirubinämie herbeiführen. Andererseits wissen wir, daß indirektes Bilirubin unter Mitwirkung der Gallensäuren abgebaut und damit, wenn kein Abfluß mit der Galle erfolgt, harnfähig wird, d. h. der Bilirubinspiegel sinkt (B a u m g a e r t e l). Dieser Wert kann also nicht zur Beurteilung einer Gallensäurehämolyse herangezogen werden. Experimentell müßte am Menschen unter Cholsäurebehandlung die Gesamtureobilinausscheidung verfolgt werden, was bis heute noch nicht geschehen ist.

Ein hämolytisch wirkendes Stoffwechselprodukt ist selbstverständlich auch das *Lyssolezithin*, das bei allen Menschen gebildet wird, je nachdem aber mehr oder weniger stark zur Wirkung kommt. Eigene Untersuchungen in dieser Richtung bei sehr zahlreichen symptomatischen hämolytischen Anämien ergaben jedoch weder eine markante Empfindlichkeit der Erythrozyten gegenüber Lyssolezithin, noch einen besonders erhöhten Plasmaspiegel dieses Stoffwechselgiftes.

Von weiteren Stoffwechselprodukten kann *Indol* unter Umständen hämolytisch wirken. Dies wurde bei Hunden beobachtet, denen eine Black-Tongue- (schwarze Zunge) Mangeldiät gegeben wurde (R h o a d s).

Sehr wahrscheinlich ist, daß ein Teil der sogenannten *symptomatischen Hämolysen* bei Karzinom, Lymphogranulom, Lymphosarkomen, Leukämien, schweren Leberkrankheiten oder Dermoidzysten auf endogen gebildete *Stoffwechselgifte* zu beziehen sind. Über die Natur derselben wissen wir allerdings sehr wenig. Interessant ist, daß nach Entfernung der Tumoren (z. B. ein Hypernephrom von N a e g e l i) die Hämolyse verschwindet. Kürzlich hat G r o s s aus Erythrozyten von Krebskranken spezifische Hämolysine gewonnen. Er konnte zeigen, daß diese nur spezifisch auf die Erythrozyten derjenigen Tiere wirkten, von denen der Krebsstamm herrührte. Auf Erythrozyten, die von Mäusen stammten, welche von einem anderen Krebsstamm befallen waren, wirkte das Hämolysin nicht. G r o s s schließt daraus, daß die Karzinom-Hämolysine die Erythrozyten spezifisch sensibilisieren, bevor eine Hämolyse eintritt.

lyse eintreten kann. Es handelt sich dabei also nicht mehr um einfache Giftstoffe, sondern um solche mit Antigencharakter, ähnlich den Kälteagglutininen.

Auch in der *Schwangerschaft* werden gelegentlich hämolytische Anämien mit voll ausgebildeter Symptomatik beobachtet, die sofort post partum wieder verschwinden. Es ist wahrscheinlich, daß auch diese Formen durch endogene Stoffwechselstörungen bedingt sind.

Als Stoffwechselkrankheit ist auch die *paroxysmale Myoglobinurie* aufzufassen. Diese Affektion ist im weiteren Sinn ebenfalls zu den hämolytischen Prozessen zu rechnen, wenn schon das Leiden vorwiegend den Farbstoff der Muskulatur, nämlich das *Myoglobin*, betrifft. Nach G ü n t h e r tritt die Krankheit meist in der Kindheit und gelegentlich sogar familiär auf. Es kommt zu Schwächeanfällen mit mäßigem Fieber und Gliederschmerzen. Am 2. Tag bereits ist *Schwarzbraunfärbung des Urins* auffällig. Die Muskulatur ist schwach, und nicht selten besteht vollständige Bewegungsunfähigkeit. Die passive Dehnung der Muskeln ist sehr schmerzhaft. Am meisten betroffen sind die Wadenmuskeln. Das Blutserum ist makroskopisch nicht hämolytisch, die osmotische Resistenz der Erythrozyten ist normal. Die Krankheit kann in einigen Tagen abklingen, kann aber auch mehrere Wochen dauern. Die Prognose scheint günstig. Als Ursache werden endogene und exogene *Toxine* angesehen, die auf die Muskulatur wirken, wobei auch *anaphylaktische Vorgänge* in Erwägung gezogen werden. Möglich ist auch, daß es durch exogene Einflüsse zu einer endogenen Stoffwechselstörung mit Anhäufung von Milchsäure kommt, welche schließlich die Hämolyse auslöst.

Kreutzer und Mitarbeiter haben einen Fall von chronischer Myoglobinurie sehr genau untersucht. Der 39jährige Mann hatte seit der Kindheit bei jeder Anstrengung roten Urin, verbunden mit Schwächezuständen, beobachtet, hatte demnach gemeinsame Symptome mit der Marschhämoglobinurie und der progressiven Muskeldystrophie. Spektroskopisch handelte es sich um Myoglobin und Myoporphyrin. Genaue Stoffwechseluntersuchungen ergaben bei diesem Kranken keine faßbaren Störungen im Glykogenhaushalt.

Eine besondere Form der paroxysmalen Myoglobinurie ist die *Haff-Krankheit*. Es handelt sich dabei um ein Leiden, das seit 1924 ausschließlich im Gebiete des frischen Haffs beobachtet wurde und vorwiegend im Sommer auftritt. Es befällt vor allem Fischer, die auf dem Haff ihrem Gewerbe nachgehen. Die Krankheit setzt meistens aus völligem Wohlbefinden mit plötzlichen, heftig ziehenden Schmerzen in den Muskeln ein, zuerst in den Beinen, im Rücken und Kreuz, dann in den oberen Extremitäten. Sie breiten sich in kürzester Zeit, in 3—5 Minuten über die ganze Körpermuskulatur

aus. In typischen Fällen liegen nach Schittenhelm die Fischer völlig hilflos am Boden des Schiffes, das steuerlos dahintreibt, bis andere die Notlage bemerken und sich ihrer annehmen. Selbstverständlich können auch leichtere und abortive Fälle vorkommen. Das schwere Stadium dauert meist nur 2—3 Stunden. Leber und Milz sind nicht vergrößert, Temperaturerhöhung besteht nicht, gelegentlich leichte Subfebrilität. Der spärlich entleerte Urin ist rötlich bis schwarzbraun. Er enthält gelegentlich etwas Eiweiß. Im Sediment braunroter Detritus mit einigen hyalinen Zylindern und spärlichen Erythrozyten und Leukozyten. Spektroskopisch finden sich *Myoglobin*, dem auch etwas Oxy-Hämoglobin beigemischt ist. Im Blut wird gewöhnlich kein vermehrtes Hämoglobin festgestellt. Die Differenzierung ergibt eine Leukozytose bis zu 30 000 mit relativer Neutrophilie. Die Eosinophilen fehlen. Später kommt es zu relativer Lymphozytose. Zusammen mit der Myoglobinurie scheint gelegentlich aber auch eine *Hämolyse im strömenden Blut* aufzutreten (Rosenow und Tietz). Im Ausstrich finden sich dann Blutkörperchenschatten, und die Erythrozyten enthalten reichlich Innenkörper. Dies beweist, daß nicht nur der Muskelfarbstoff, sondern auch die Blutkörperchen geschädigt werden. Infolge des Schwundes von Muskelfarbstoff wird das Glykogen anaerob bis zu Milchsäure abgebaut. Die Resynthese zu Glykogen kann aber wegen des fehlenden Sauerstoffspeichers Myoglobin nicht mehr erfolgen. Es kommt deshalb zu einem Anstieg der Muskel- und Blut-Milchsäure. Auf der Höhe des Anfalles finden wir also einen glykogenarmen, milchsäureüberladenen Muskel mit einem durch den Farbstoffschwund bedingten darniederliegenden oxydativen Prozeß. Dadurch entsteht der Muskelschmerz. Die Ätiologie des Leidens wurde durch Stoeltzer geklärt. Dieser fand als Ursache *Harzsäuren*, die von den Königsberger Zellstoff-Fabriken herstammten. Das dort verarbeitete Fichtenholz enthält etwa 3% Harzsäuren, die mit der Zellstoffablage in das Meerwasser gelangen. Im stagnierenden Wasser des Haffs gehen die Harzsäuren schließlich in echte Lösung über. Wenn das Wasser genügend warm ist (im Sommer), kommt es zu Fäulnisprozessen mit alkalischer Reaktion. Es entsteht dabei ein hämolytisches Gift, das zunächst auf Fische, dann aber auch auf Katzen, Hunde und Vögel einwirken kann. Menschen erkranken nach Genuß von rohen oder gekochten Fischen, die das Gift enthalten. Die Behandlung des Leidens war bis heute rein symptomatisch. Vor allem ist absolute Ruhe nötig, da Bewegungen die Symptome verstärken. Führt die Krankheit zum Tode, so findet sich bei der Sektion eine parenchymatöse Degeneration der quergestreiften Muskulatur.

Die *Myositis myoglobinurica* (auch paralytische Myoglobinurie genannt) wurde erstmals 1923 durch Günther und neuerdings auch von Huber, Florand, Lièvre und Nérét beschrieben. Das Leiden setzt plötzlich mit Schüttelfrost und geringem Fieber ein. Nach anfänglichen Gliederschmerzen und Bewegungsbehinderungen kommt es erst nach 11—14 Tagen zu Schwellungen an den Extremitäten und am Rumpf. Es besteht das Bild der *Poly-myositis* mit etwas Fieber, Pulsbeschleunigung, Herzenschwäche und terminaler Pneumonie. Kardinalsymptom ist die *Myoglobinurie*. Manchmal wird das Myoglobin im Urin als Meta-Myoglobin, einem dem Methämoglobin entsprechenden Farbstoff, ausgeschieden. Der Urin ist dann weniger blutrot als *dunkelbraun*. Porphyrine finden sich nicht. In der Muskulatur schwindet der Farbstoff. Histologisch findet man entzündliche chronische Veränderungen mit einem ausgedehnten Zerfall der kontraktilen Substanz und gelegentlichen Verkalkungen. Auch die Herzmuskulatur kann geschädigt sein. Die Farbe ist kaffeebraun. Eventuell trübe Schwellung der Nieren. Nach Günther handelt es sich bei der Krankheit um eine primäre Entzündung der Muskulatur, wobei die Myoglobinurie erst sekundär ist.

Die Myoporphyrie. Analog den Beobachtungen über Myoglobinnämien beschrieb Vannotti einen Fall von Myoporphyrie, wobei ein dem Myoglobin analoges Porphyrin im Urin ausgeschieden worden ist.

Der paroxysmalen Myoglobinurie des Menschen entspricht beim Pferd die sogenannte *Kreuzlähme* (Kreuzschlag, Harnwinde). Abnorme Glykogenanhäufung im Muskel durch Überfütterung und Ruhe führt zu gesteigerter Milchsäurebildung. Letztere führt zu akuter Myoglobinurie. Das Leiden ist meist tödlich.

Endemische Myoglobinurie des Pferdes. Diese kommt nach Günther nur bei trächtigen Stuten vor und ist unabhängig von längerer Stallruhe. Krankheitsdauer 3—14 Tage. Zweifellos handelt es sich auch hier um Stoffwechselstörungen im Zusammenhang mit der Gravidität.

Die Myoglobinurie bei Kälbern verläuft mit Muskelschmerzen und steifem Gang, oft mit Fieber und Tachykardie. Bei günstigem Verlauf Heilung in 14 Tagen, sonst tritt nach Lähmungen der Tod ein.

3. Physikalische Faktoren

a) *Verbrennungen.* Bei schweren Verbrennungen wird vielfach Hämoglobinnämie und Hämoglobinurie beobachtet. Der Mechanismus dieser Hämolyse wurde lange Zeit nicht genau verstanden, und

man nahm an, daß sie teilweise durch Sekundärinfekte, teilweise durch Resorption von toxischen Eiweißprodukten oder dann durch direkte Erhitzung der Erythrozyten bedingt sei. Durch die Untersuchungen von Ham, Shen, Shemin und Castle wissen wir, daß einfache Erwärmung der Erythrozyten auf 40° C diese zu Sphärozyten umwandelt und nachfolgende Hämolyse eintritt. Auf Grund dieser Feststellungen können wir die Hämolyse bei Verbrennungen durch diesen einfachen Vorgang genügend erklären.

b) *Abkühlung.* Durch starke Abkühlung der Erythrozyten gelingt es experimentell ohne weiteres, Hämolyse herbeizuführen. Abwechselungsweise Abkühlung und Erwärmung von Erythrozyten auf 56° C wird im Laboratorium oft zur Hämolysierung von Blut benutzt, wenn man einen Zusatz vermeiden will. In vivo sind solche Beobachtungen unseres Wissens bis heute noch nicht erfolgt. Von der Besprechung der Kältehämolysine und Kälteagglutinine sehen wir hier ab, indem es sich dabei nicht um einfache physikalische Einflüsse, sondern um komplexere Vorgänge handelt.

c) *Ultraviolett-Bestrahlung.* Experimentell wird das ultraviolette Licht zur Erzeugung von Hämolyse gelegentlich benutzt (Wilbrandt). Beobachtungen beim Menschen oder beim Tier sind in vivo bis heute jedoch noch nicht gemacht worden.

d) *Röntgenbestrahlung.* Über einen interessanten Fall dieser Art von Schädigung berichtet Schärre r.

Es handelte sich um einen 63jährigen Röntgenologen, der seit 30 Jahren den Beruf ausübte. Er erkrankte im Januar 1935 an Dyspnoe, Subikterus und Zeichen von allgemeiner Schwäche. Im August fand man 53% Hämoglobin, Erythrozyten 3 Millionen. Farbe-Index 0,8. Reticulozyten 28%, Leukozyten 2700: 1% Eosinophile, 1% Basophile, 17% Monozyten, 42% Lymphozyten, Myeloblasten 5%, Myelozyten 1%, Metamyelozyten 3%, Thrombozyten 47 000. Im Ausstrich einige Normoblasten. Leber wenig vergrößert, Milz 11 cm messend, deutlich palpabel, derb. Im Dezember 1935 erlag Patient einer interkurrenten Pneumonie. Die Leukozyten betrugen damals 1000. Das Hämoglobin sank bis auf 50%. Die therapieresistente Anämie war hyperchrom. Im Knochenmark auffällige Megaloblastenähnliche Vermehrung der Erythroblasten. Der Milztumor wurde als proliferative, regenerative Kompensation aufgefaßt, der kompensatorisch für das stark geschädigte Knochenmark einsprang. Als Ursache für die gesteigerte Hämolyse wurde bis zu einem gewissen Grade der Milztumor angesehen. (Hyposplenische Hyperhämolyse nach Roh r.)

e) *Die osmotische Hämolyse.* Eine solche wird gewöhnlich beim Menschen nicht beobachtet. Kürzlich teilte aber Creevy einen Fall mit, bei dem es durch massive *Blasenspülungen* mit Wasser zu Hypotonie und Hämolyse im Kreislauf kam. Durch Injektion von *Hypophysenhinterlappenhormon* gelang es, auch bei Kaninchen eine Wasserretention und eine hypotonische Hämolyse hervorzurufen (Gilman und Goodman).

f) *Mechanische Traumatisierung der Erythrozyten. Die Marsch-Hämoglobinurie.* Es handelt sich um eine relativ harmlose und seltene Abnormalität, die bei jungen Männern vorkommt. Spontane Heilung ist häufig. Die Affektion wurde erstmals 1881 von Fleischner beobachtet. Seither sind ca. 30—40 Fälle beschrieben worden. Konstitutionelle Momente sind bei der Affektion nicht bekannt. Das Leiden tritt meist nach sehr starken Anstrengungen bei aufrechter Körperhaltung, besonders beim Gehen und beim Marschieren auf. Auch in neuerer Zeit beziehen sich sämtliche Veröffentlichungen auf Militärpersonen. Nach großen Marschleistungen zeigen junge Soldaten häufig mikroskopisch und chemisch Zeichen von Blutabbau im Urin (Fiegl 1916), aber eigentliche Hämoglobinurie kommt dabei nur selten vor. Gelegentlich besteht geringgradige Leukozytose im Blut. Bemerkenswert ist, daß bei den meisten Erkrankten eine ausgesprochene *Lordose* der Lendenwirbelsäule gefunden wird. Die Blutmenge, die hämolysiert wird, ist meistens nur gering, so daß eine Gelbsucht kaum entsteht und Anämie überhaupt nie beobachtet wurde. Hingegen decken sich die meisten Beobachtungen darin, daß neben der deutlichen Hämoglobinurie auch eine *Hämoglobinämie* besteht. Der Urin hat burgunderrote Farbe, gelegentlich ist er aber auch mehr bräunlich. Letztere Farbe rührt davon her, daß neben Hämoglobin im Urin auch *Methämoglobin* vorkommen kann (Bryce). Dementsprechend findet sich auch im Blut dieser Farbstoff. Eine Bilirubin-erhöhung wird kaum beobachtet. Die Selbständigkeit des Krankheitsbildes wird dadurch dokumentiert, daß Hämolysine im Plasma nicht nachweisbar sind. Kälte-Traumata spielen nicht in die Affektion hinein, weshalb auch der Donath-Landsteinersche Versuch negativ ausfällt. Die Wassermann-Reaktion ist negativ. Auch Agglutinine sind nicht aufzufinden. Soweit untersucht, ist die osmotische Resistenz der Erythrozyten auch im Anfall normal (Hobbs). Dieser Autor fand übrigens in einem Falle im Blut einen Hämoglobintiter bis 170 mg%.

Interessant ist, daß das Syndrom strikte an die *aufrechte Körperhaltung* gebunden ist. Loubury und Blakely machten den Versuch, einen Kranken eine größere Anstrengung schwimmend ausführen zu lassen; dabei konnte jedoch keine Hämoglobinurie beobachtet werden.

Pathogenetisch glaubt man, daß der *Ursprung der Affektion in den Nieren* liege (Witts). Aus den Nierengefäßen tritt der Farbstoff dabei teilweise in den Harn, teilweise ins Blut über. Möglich ist, daß der *Endopause-Mechanismus* bei stark lordotischer Wirbelsäule in der Niere begünstigt wird, so daß es infolge Stase zu

einer vermehrten Hämolyse kommt (Fahräus und Berghem). Im übrigen muß man darauf achten, nicht Myoglobin mit Hämoglobin im Urin zu verwechseln, indem auch *Myoglobinurien* nach Anstrengungen vorkommen können (s. Seite 176). Pathogenetisch ist auch an eine gleichzeitige *Stase in der Milz* zu denken (Heilmeyer). Die Frage, ob die Erythrozyten bei der Marsch-Hämoglobinurie bereits konstitutionell minderwertig sind, ist zwar noch offen, aber eher unwahrscheinlich. Sicher aber ist, daß eine Nierenbeteiligung mit im Spiel sein muß, denn es gibt zahlreiche Kranke, die bei leichteren Schädigungen nur Zeichen einer *orthostatischen Albuminurie*, bei schwereren Traumata jedoch eine ausgesprochene *Hämoglobinurie* aufweisen.

Das Crush-Syndrom. Das Crush-Syndrom wurde schon während des ersten Weltkrieges von Frankenthal beschrieben. Es wird beobachtet bei Verschütteten, die ohne äußeren oder inneren Blutverlust begraben werden, oft aber nur eine Extremität eingeklemmt haben. Sie sind blaß, schweißbedeckt und zeigen einen erhöhten Hämoglobingehalt des Blutes von 140—160 mg%. Infolge Plasmaaustrittes im Gewebe ist die gequetschte Extremität geschwollen. Nach scheinbar ordentlichem Befinden tritt nach einigen Tagen eine *Oligurie*, *Anurie* und *Urämie* auf, die in vielen Fällen zum Tode führt. Der zuerst gelassene Harn ist gewöhnlich spärlich, stark sauer (pH bis 4,6) und zeigt ein braunes Sediment. Manchmal ist der Harn rot. Spektroskopisch handelt es sich vorwiegend um *Myoglobin*. Seltener wird Met- und Oxyhämoglobin gefunden. Die ersten Harnportionen enthalten auch viel *Kalium* und *Kreatin*, die von den geschädigten Muskeln stammen. Mit der Zeit nimmt die Oligurie zu, es kommt zu einer Stickstoffretention im Blut. Gelegentlich Exitus unter urämischen Zeichen. Das CO₂-Bindungsvermögen des Serums sinkt, wahrscheinlich wegen Freiwerdens von Milchsäure und andern Säuren aus den geschädigten Muskeln. Blutdruckanstieg. Tritt der Tod nicht ein, so kommt es zu Erholung der Nierenfunktion. Die Mortalität beträgt ca. 66%. Exitus unter den Zeichen der Urämie oder der Kaliumvergiftung des Myokards, welches aus den geschädigten Muskeln stammt. Die Autopsie zeigt blasse Muskelnekrosen, die wie Fischfleisch aussehen, sowie akute Nephrose (Bywaters). Nach Zollinger findet man bei der Crush-Niere die gleichen Veränderungen wie bei der Transfusionsurämie, nämlich eine *interstitielle Nephritis*, Tubulusveränderungen und Gefäßkonstriktionen.

Zur Behandlung empfahl man bisher vor allem Alkalinisierung des Urins durch Verabreichung von Natrium bicarbonicum oder von isotonischer Natriumlactat-Lösung (1/6 Mol. = 2 g auf 100 ccm

physiol. Kochsalzlösung). Über den Wert dieser Therapie sowie über die vorzunehmende Dekapsulation siehe Seite 204.

Starkstromunfälle. Fischer und Rossier haben 1947 über 2 Fälle von typischem Starkstromunfall berichtet, die ganz ähnlich wie die von Bywaters beschriebenen Crush-Syndrome verlaufen sind. Im Gegensatz zu diesem kommt es bei Starkstromunfällen nicht erst nach einer Latenzzeit von einigen Tagen, sondern sofort, wahrscheinlich schon nach Minuten, zu einer schweren Schädigung der Muskelfasern und damit des Sarkolemmes, welche den *Myoglobinaustritt* ermöglicht. Gleichzeitig erfolgt eine elektrische Kapillarwandschädigung, die den *Kalium*-Austritt aus dem Muskel begünstigt oder auslöst. Es tritt Myoglobinämie ein. Der Farbstoff wird sofort durch die Niere ausgeschieden. Es wird auch dabei wieder die Frage diskutiert, ob die Hämoglobinpassage bei saurer Reaktion allein imstande ist, die Nierentubuli zu verstopfen oder ob es außerdem noch eine spezifische Schädigung der Tubuluszellen braucht. Sicher scheint zu sein, daß *Alkalinisierung des Urins*, wie sie früher empfohlen wurde, die Nierenschädigung nicht verhindert. Der von Fischer und Rossier beschriebene Patient kam unter dem Bilde einer Hyperpyrexie und mit Rest-N-Anstieg ad exitum. Die Todesursache dürfte eine zerebrale Schädigung durch pathologische Eiweißabbauprodukte gewesen sein, wohingegen die Niereninsuffizienz als Begleiterscheinung zu werten ist. Mocetti und Zollinger fanden autopsisch dieselben Nierenveränderungen wie beim Crush-Syndrom und der Transfusionsniere, nämlich trübe Schwellung, Hyperämie und Ödem der Niere, schwere Nephrose, braune Zylinder und interstitielle Nephritis (s. auch Seite 204).

Ultraschall: Experimentell hat man damit bereits Hämolyse, als Ausdruck der Membranschädigung, erzeugt, doch ist noch nichts Näheres bekannt geworden.

B. Komplexe Hämolyse

Unter hämolytischen Prozessen durch komplexe Hämolyse sind solche zu verstehen, die zustande kommen, wenn Blutkörperchen durch einen *Ambozeptor* sensibilisiert werden und das nachherige Dazutreten von *Komplement* die Hämolyse auslöst. Es ist zwar bekannt, daß die Anwesenheit von Komplement auch die

Hämolyse durch einfache Gifte begünstigt. Von manchen Autoren wird mitgeteilt, daß die Wirkung der Kälteagglutinine durch Anwesenheit von Komplement verstärkt werde. In diesem Abschnitt wollen wir aber nur diejenigen scharf umschriebenen Krankheitsbilder besprechen, bei denen Komplement zur Auslösung des hämolytischen Prozesses unerlässlich ist.

1. Die paroxysmale Kältehämoglobinurie

Das Krankheitsbild wurde erstmals 1854 von Dressler beschrieben. Im Anschluß an Abkühlung des Körpers trat bei einem Patienten Fieber und Schüttelfrost sowie Ausscheidung von stark eiweißhaltigem, dunkel gefärbtem Urin auf. Man nannte die Krankheit «intermittierende Albuminurie und Chromaturie». Rosenbach zeigte 1880, daß man derartige Anfälle experimentell hervorrufen kann, wenn man beim Kranken eine Abkühlung, z. B. durch ein kaltes Fußbad, herbeiführt. Die Beobachtung ist seither unter dem Namen «Rosenbach-Test» in die Literatur eingegangen (s. Seite 150). Ehrlich konnte dann zeigen, daß die Auflösung der Erythrozyten in dem abgekühlten Körperteil selbst erfolgt, daß es sich also um eine lokale Kälteeinwirkung auf das Blut handelt. Grundlegend für die Erklärung der eigentümlichen Krankheit waren dann aber Donaths und Landsteiners serologische Untersuchungen, welche im Serum der Kranken ein komplexes Hämolsin nachwiesen.

Symptomatologie: Hautjucken, starke Schmerzen in der Nierengegend, in den Beinen oder im Abdomen, Krämpfe, Kopfwahl, allgemeine Übelkeit und sogar Erbrechen oder Durchfälle beherrschen das Bild des meist plötzlichen Beginns eines Anfalls. Dann tritt Schüttelfrost und Temperaturanstieg bis 40° C, gewöhnlich nur von kurzer Dauer, auf. Schon bei der darauffolgenden Miktio bemerkt man *bräunlichen* oder *fast schwarzen Urin*, der sich jedoch schon nach einigen Stunden wieder aufhellt. Der Kranke ist schwach, bleich und wird gelegentlich später leicht ikterisch. Milz und Leber sind etwas vergrößert. Vasomotorische Störungen wie Urticaria, gelegentlich auch Raynaud-artige Störungen an den Extremitäten treten auf. Finger, Zehen oder Nasenspitze können weißlich oder tief zyanotisch werden.

Laboratoriumsbefunde: Die Blutbefunde entsprechen denjenigen einer akuten hämolytischen Anämie. Die Erythrozytenzahl sinkt im allgemeinen nicht mehr als $\frac{1}{2}$ bis 1 Million unter die Norm, nur bei gehäuften Anfällen kommt es zu einer deutlichen Anämie. Der Blutausschlag ist bei leichteren Anfällen qualitativ

fast vollständig normal. Die roten Blutkörperchen zeigen gelegentlich eine Zunahme des Zelldurchmessers bis auf $8\ \mu$ (Lotze), wobei die großen Zellen als Pseudomakrozyten (Reticulozyten) anzusehen sind. Im ganzen Ablauf des Anfalls unterscheidet man 2 Phasen (Hoff und Kels): die erste Phase ist *sympathikotonisch* und zeigt Blutdrucksteigung, Fieberanstieg, Leukozytenanstieg mit Linksverschiebung, Neutrophilie, gelegentliches Auftreten von Myelozyten. Die Lymphozyten sind vermindert, und die Eosinophilen fehlen häufig. Die Alkalireserve ist vermindert. Der Blutzucker steigt gelegentlich an. In dieser Phase tritt auch Hämoglobinämie und Hämoglobinurie auf. Später kommt es zur *parasympathischen* Reaktion mit Blutdruckabfall, Fieberabfall, Rückgang der Leukozyten, eventuell Leukopenie; dann beobachtet man Lymphozytose und Eosinophilie. Der Blutzucker geht zurück, ebenfalls verschwindet die Hämoglobinurie und die Hämoglobinämie.

Im *Urin* findet man *Oxyhämoglobin* und *Methämoglobin*, wodurch die dunkelrote, sehr oft bräunliche Farbe erklärt wird. In abortiven Fällen, die nur mit ganz geringen Allgemeinerscheinungen einhergehen, hat Mutsumi anstatt Hämoglobin *Erythrin* nachgewiesen. Pal dagegen beobachtete einen Fall, wo statt Hämoglobin reichlich *Porphyrin* im Urin aufgefunden wurde. Wie bei allen Hämoglobinurien, kann es im Urin auch zu Albuminurie und zum Auftreten von Zylindern kommen. Anschließend an den akuten Anfall beobachtet man mit dem Rückgang des Bluthämoglobins ein leichtes Ansteigen des Bilirubins, und es kommt zu einem Subikterus.

Die osmotische Resistenz der Erythrozyten (bei sofortiger Prüfung) ist auch nach unseren eigenen Beobachtungen normal. Chvostek hat nach Angaben von Donath und Landsteiner eine verminderte mechanische Resistenz der Blutkörperchen festgestellt. Wir selbst hatten noch keine Gelegenheit, einen Fall diesbezüglich zu untersuchen. Die Saponinresistenz war in einem Fall, den wir beobachten konnten, erhöht.

Das klinische Bild ist recht charakteristisch und wird illustriert durch einen Fall, den wir mit Hegglin zusammen untersuchen konnten.

K. W., ♂, 37jährig, hatte auch früher nach Kälteeinwirkung gelegentlich Dunkelfärbung des Urins beobachtet. K. schenkte diesem Umstand aber keine besondere Beachtung, da er sich vollkommen gesund und leistungsfähig fühlte. Am 10. Januar 1942 nachmittags bei einer Skitour starke Abkühlung der Extremitäten, besonders der Hände. Nahm, zu Hause angekommen, sofort ein heißes Bad. Merkte kurze Zeit nachher, daß sein Urin rot war wie Wein. Da der Patient selbst eine Nephritis befürchtete, begab er sich sofort (21 Uhr) auf die Medizin.

Klinik. Wir konnten im stark geröteten Urin Hämoglobin nachweisen. Benzidin-Reaktion positiv. Erythrozyten waren nicht auffindbar. Eiweiß positiv. Hämosiderin negativ. Bereits am folgenden Morgen war die Hämoglobinurie verschwunden. Hämoglobin 95%, Erythrozyten 5,3 Millionen. Wassermann-Reaktion negativ, Blutdruck 140/70 mm Hg. Osmotische und Saponinresistenz normal, Wärmeresistenzprüfung ohne nachfolgende Hämolyse.

Die Diagnose des Leidens wird gesichert durch den positiven Donath-Landsteiner'schen Versuch (s. Seite 151), den Test nach Rosenbach und nach Ehrlich.

Pathogenese: Durch die Untersuchungen von Donath-Landsteiner ist nachgewiesen, daß im Plasma der Erkrankten dauernd ein Hämolysin vorhanden ist, das bei Abkühlung an die Erythrozyten herantritt; bei Wiedererwärmung des Blutes kommt es durch die Wirkung des thermostabilen Komplementes zur Hämolyse. Setzt die Hämolyse einmal ein, so steht sie erst wieder still bei Erschöpfung des Komplementes, des Ambozeptors, oder dann, wenn der Kälteeinfluß nachläßt. Ist das Komplement vollständig erschöpft, so kann es vorkommen, daß der Donath-Landsteiner-Versuch in vitro negativ ausfällt, wenn man nicht zusätzliches Komplement in Form von frischem Meerschweinchenserum zusetzt.

Van den Bergh und Hihmans sowie Hannema und Rytma haben festgestellt, daß Kohlensäure in vitro das hämolytische System bei der Krankheit aktiviert. Dies ist darum interessant, weil hier gewisse Berührungspunkte mit der nächtlichen Hämoglobinurie vorhanden sind. Offenbar bestehen bei den Kranken diesbezüglich aber individuelle Verschiedenheiten. Siebens, Zinkham und Wagley untersuchten 2 Fälle genau und fanden in einem Fall einen deutlichen Kohlensäure-Einfluß in vitro, während der andere nicht reagierte. Im positiven Falle unterlag die Kohlensäure aber selbst wieder einem Temperaturfaktor. Auch die Komplementwirkung kann in einzelnen Fällen eine verschiedenartige sein. Die ursprüngliche Ansicht war, daß Komplementanwesenheit nur während der warmen Phase nötig sei (Donath-Landsteiner, Eason, Mackenzie). Immerhin fand bereits Mackenzie, daß das Komplement schon während des Schüttelfrostes an die Erythrozyten gebunden werden kann und in diesen Fällen die Hämolyse zusätzlich verstärkt (Hoover und Stone). Dennie und Robertson sowie Yorke und Macfie vertraten die Ansicht, daß das Komplement auch während der kalten Phase des Donath-Landsteiner-Versuches anwesend sein müsse, um die Hämolyse einleiten zu können. Siebens und Mitarbeiter fanden in einem ihrer Fälle, daß ein thermolabiles Komplement nötig war, das in der kalten und in der warmen Phase des Donath-Landsteiner-Versuches zugegen sein mußte, um die

Hämolyse auszulösen. Im andern Falle genügte ein thermostabiles Komplement. Daß der zu Hämolyse nötige Abkühlungsgrad individuell sehr verschieden ist, ist schon lange bekannt (Mackenzie), und es ist dies eine Erklärung mit dafür, daß recht zahlreiche abortive Fälle bekannt geworden sind. In letzter Zeit wurde auch gefunden, daß gewisse Pharmaka wie Sulfonamide und Zyanide die Donath-Landsteiner-Reaktion manchmal verhindern können.

Zusammenfassend zeigen besonders die neueren Untersuchungen in bezug auf den Mechanismus der Hämolyse eine große Variabilität, so daß die Frage durchaus berechtigt ist, ob es sich überhaupt um eine einheitliche Krankheit handelt.

Ätiologie: Die Krankheit ist im ganzen selten. Am meisten befallen werden *Luetiker*. In 90—95% aller Fälle ist die Wassermann-Reaktion positiv (Burmeister). In Ländern, in denen die Lues stark verbreitet ist, vertritt man darum die Ansicht, daß alle Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurieluetischer Genese sind. Wir haben 2 eigene Fälle beobachten können, wovon einer eine positive, der andere eine negative Wassermann-Reaktion aufwies. Bei beiden Kranken bestanden anamnestisch und klinisch keine weiteren Anhaltspunkte für eine Lues. Auch Wintrobe ist der Meinung, daß in ca. 5% der Fälle in USA. keine Zeichen von Lues gefunden werden können. Bemerkenswert ist, daß eine vorher positiv gewesene Wassermannsche Reaktion unmittelbar nach dem Anfall negativ wird, da der Ambozeptor aufgebraucht wurde. Später, wenn der Ambozeptor sich regeneriert, kann der Wa. R. wieder positiv werden. Auch Heilmeyer ist der Meinung, daß es sicher zahlreiche Fälle gibt, bei denen Lues als Ursache des Leidens nicht nachweisbar ist und auch nicht angenommen werden kann. Andererseits wissen wir, daß in etwa 5% der Fälle bei alten Luetikern, sofern darnach gesucht wird, eine positive Donath-Landsteiner-Reaktion festgestellt werden kann, ohne daß die Leute manifeste hämoglobinurische Anfälle bemerken.

Mit Hargus und Lutrea können wir heute annehmen, daß das Kältehämolysin genau die gleichen Eigenschaften hat wie dasjenige der Wassermanntiere. Die Entstehung des Lysins, welches offenbar auf einem der luischen Ambozeptorbildung ähnlichen Vorgang beruhen muß, ist aber nicht geklärt. Auch Doerr sagt, daß der positive Kältehämoglobinurie-Wa. R. genau so unspezifisch ist wie derjenige von Luetikern überhaupt.

Hinsichtlich des Vorkommens der Hämoglobinurie bei sicheren Luetikern vertritt Becker die Auffassung, daß eine spezielle Form von Immunität gegenüber der Lues vorliegen muß, bis Hä-

moglobinurie eintritt. Er ist der Meinung, daß die Kältehämolysine nur im latenten Stadium einer Spätsyphilis auftreten, und zwar dann, wenn die Spirochäten nicht in der Lage sind, in das Mesenchym einzudringen. Ob die von Matsuo beschriebenen 2 Geschwister, die beide an der Krankheit litten, als zwei voneinander unabhängigeluetische Fälle aufzufassen sind, oder ob, wie der Autor meint, ein *konstitutionelles Moment* angenommen werden muß, kann nur diskutiert, aber nicht bewiesen werden.

Behandlung: Die einzig sichere Behandlung ist die Vermeidung von stärkeren Kälteeinflüssen. Bei Luetikern hat antisypilitische Behandlung noch nie zu entscheidenden Besserungen geführt. Becker glaubt jedoch, mit der *Penicillinbehandlung* beiluetischen Fällen Erfolg gehabt zu haben. Die Anfälle sollen nachher weniger ausgesprochen gewesen sein. Symptomatisch empfiehlt sich Injektion von Vitamin C, um den Oxydationsvorgängen entgegenzutreten. Neuerdings werden auch Antihistamin-Präparate (Becker) empfohlen, über deren Wirksamkeit wir uns jedoch noch kein eigenes Bild machen konnten.

2. Die chronische hämolytische Anämie mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (Typus Marchiafava)

Der Mechanismus der Hämolyse dieses Leidens ist mit demjenigen der paroxysmalen Kältehämoglobinurie eng verwandt, zeigt aber doch gewisse Unterschiede. Das klinische Bild ist insofern ein anderes, als es sich bei der Krankheit um eine *chronische Anämie* handelt, die sich über Jahre hinzieht und deren Ausgang meist ungünstig ist.

Marchiafava hat mit Nazari zusammen 1911 den heute nach seinem Namen benannten Symptomenkomplex als erster beschrieben und als besonderes Krankheitsbild erkannt. 1931 faßte Micheli die damaligen Kenntnisse in einer größeren Arbeit zusammen. In USA. hat sich in den letzten Jahren besonders Ham und in England Dacie mit der Affektion befaßt. Wir selbst haben mit Hegglin zusammen im Jahre 1942 über den bisherigen Stand der Kenntnisse dieses Leidens an Hand von 2 eingehend untersuchten Fällen berichtet. Bis heute sind im Schrifttum zirka 50 Fälle bekannt geworden. Die Benennung der Krankheit ist noch nicht einheitlich. Enneking schlug vor: «Haemoglobinuria paroxysmalis nocturna»; Marchiafava: «Hämolytische Anämie mit perpetueller Hämosiderinurie»; Micheli: «Hämolytische Anämie mit Hämosiderinurie» und Ham: «Chronische hämolytische Anämie mit paroxysmaler Hämoglobinämie».

Das *klinische Bild* der Krankheit ist recht typisch. Es wird beherrscht durch *hämoglobinurische Anfälle*, welche besonders *nachts*, bzw. im Morgenurin sichtbar werden. Bei leichteren Anfällen ist gewöhnlich nur der erste Morgenurin, bei schwereren auch der Mittags- und Frühnachmittagsurin rötlich oder dunkel, je nachdem, ob neben Hämoglobin auch reichlich Methämoglobin ausgeschieden wird. Entscheidend ist der Ausfall der Benzidinprobe. Der Abendurin ist dagegen regelmäßig hell. So typisch die nächtliche Hämoglobinurie für das Krankheitsbild ist, kann sie aber auch fehlen.

Während des Krankheitsverlaufes können Perioden mit den charakteristischen nächtlichen Anfällen ohne ersichtlichen Grund von monatelangen hämoglobinuriefreien Zeitspannen gefolgt sein. Ham hat zeigen können, daß diese hämoglobinurischen Anfälle wirklich mit dem *Schlaf* und nicht mit der horizontalen Lage oder mit der Bettwärme in Zusammenhang stehen. Unsere eigenen Untersuchungen bestätigten diese Auffassung durchaus. Außer den begünstigenden Wirkungen des Schlafes sind *Infektionen* (Schally, Ham, Salén, Hamburger und Bernstein) sowie *Transfusionen* (Ham, Hamburger und Bernstein, Schally, eigene Beobachtung) bekannt geworden. Hitzengerber und Segal haben auch eine Abhängigkeit der Anfälle von der Menstruation erwähnt. Croizat, Guichard, Revol, Creyssel und Meunier beobachteten einen Fall, der besonders auf *Eisenmedikation* mit hämoglobinurischen Anfällen reagierte.

Charakteristisch ist ferner die *dauernde* und nicht an die Hämoglobinurie gebundene Ausscheidung von *Hämosiderin* im Urin. Dieses kann sehr leicht mit der Berlinerblau-Reaktion nachgewiesen werden (s. Seite 63). Das Hämosiderin liegt als tiefblau gefärbtes Klümpchen zum Teil in Zylindern, zum Teil frei zwischen den zellulären Bestandteilen des Urinsedimentes. Wegen dieser Erscheinung hat Marchiafava vorgeschlagen, die Krankheit als *«perpetuelle Hämosiderinurie»* zu bezeichnen. Calabresi bestimmte eine tägliche Eisenausscheidung im Urin zwischen 2,5 und 55 mg, Croizat und Mitarbeiter fanden in ihren Fällen eine tägliche Ausscheidung von 5,4 mg Eisen.

Allen Fällen gemeinsam ist eine *chronische hämolytische Anämie*. Diese kann Hämoglobinwerte bis unter 20% erreichen, wobei in einem eigenen Fall eine Patientin von uns mit 18% Hämoglobin noch als Bürolistin tätig war. Meistens bewegt sich die Anämie aber zwischen 40 und 50%. Der Färbe-Index liegt um 1 oder eher etwas darüber. Die Anämie ist somit leicht hyperchrom.

Die Erythrozyten sind aniso-, mikro- und makrozytotisch. Eigentliche Mikrosphärozyten sind aber nicht vorherrschend. Die Makrozyten sind durch Reticulozyten (Pseudomakrozytose) bedingt. Das Blutbild ist als solches daher uncharakteristisch. Die Reticulozyten sind dauernd erhöht und können Werte bis um 150% herum erreichen. Im weißen Blutbild findet sich fast regelmäßig Leukopenie. Dabei besteht Neutropenie mit relativer Lymphozytose. Bei einer unserer Beobachtungen kam es anlässlich einer Infektion zu *granulozytopenischen Erscheinungen*. Als Ursache der Neutropenie ist die weitgehende Verdrängung des myeloischen Systems durch die gesteigerte Erythropoese anzusehen. Auch die Thrombozyten zeigen Tendenz zu Verminderung. Im Knochenmark besteht eine hochgradige Vermehrung der Erythropoese. Die Erythroblasten zeigen Karyorrhaxis und zahlreiche Mitosen. Im Knochenmark sind die Reticulozytenwerte höher als in der Peripherie (eigene Beobachtung).

Als Zeichen des Blutabbaus findet sich im Blut meistens eine *Bilirubinämie* zwischen 1,5 und 2,5 mg%, von indirekter Reaktion. In einem unserer Fälle ist aber auch die direkte Reaktion schwach positiv. Die Urobilinausscheidung in Stuhl und Urin ist stark gesteigert. Infolge der Pleiochromie sind cholelithiasisähnliche Anfälle bekannt geworden. Es wurden deshalb schon mehrfach Cholezystektomien ausgeführt. Die *Hämoglobinämie* ist bei dem Leiden eine dauernde. Wir fanden bei einer Beobachtung Spiegel zwischen 35—90 mg%, Ham sogar einen solchen von 280 mg%. Im Anfall sind die Werte höher. Hinsichtlich der Abhängigkeit der Hämoglobinurie von der Höhe des Hämoglobinspiegels im Blute bestehen keine Gesetzmäßigkeiten. Jedoch wissen wir, daß bei erstmaligen akuten Hämoglobinurien der Blutspiegel zirka 150 mg% betragen muß, während bei chronischen Hämoglobinurien die Werte im Blut bedeutend niedriger sein können. Wir selbst fanden bei Werten von 60 mg% bei unseren Beobachtungen bereits eine Hämoglobinurie. Abgesehen vom Hämoglobin, findet sich auch *Methämalbumin* im Serum, besonders bei stärkeren Hämolysen.

Nach älteren Mitteilungen wurde die minimale osmotische Resistenz herabgesetzt gefunden. Wir selbst konnten in 2 Fällen feststellen, daß sie mit 0,48—0,26% an der Grenze der Norm lag. Auch die osmotische Inkubationsresistenz (siehe Seite 127) war in einem Fall mit 0,56% noch normal. Die mechanische Resistenz war bei einem unserer Patienten normal, bei einem andern an der unteren Grenze der Norm. Die *mechanische Inkubationsresistenz* nach 24 Stunden war bei beiden Beobachtungen sehr deutlich *vermindert*, also pathologisch. Die Resistenz gegenüber Saponin war

in einem Fall vermindert. Lysolezithin-Resistenz und Gehalt des Lysolezithins wurde von uns normal gefunden. Im hämolytischen Serum war der Gehalt an Lysolezithin jedoch vermindert. Wir fragen uns, ob diese Erscheinung durch den Komplementaufbrauch bedingt ist, indem die Lysolezithinbildung nach unseren Beobachtungen wahrscheinlich durch Anwesenheit von aktivem Komplement begünstigt wird (siehe Seite 146). Die Resistenz gegenüber Gallensäuren war normal. Kälteagglutinine konnten in unseren beiden Fällen nicht festgestellt werden. Dies im Gegensatz zum Falle von Croizat und Mitarbeitern. Beide unserer Fälle waren Rheus-positiv. Auch der Coombs-Test war negativ.

Im weiteren finden sich bei der Krankheit Befunde, wie sie bei allen Hämoglobinurien festgestellt werden können, nämlich im Urin beim Anfall positive Eiweiß-Reaktion, meistens Sterkobilinogen bei fehlendem Bilirubin. Im Sediment vereinzelte rote Blutkörperchen. Nach Schally soll im Anfall die *Katalase* fehlen.

Experimentelle Versuche haben gezeigt, daß mit steigendem *Kohlensäuregehalt* des Blutes die Hämolyse bei der Marchiafava-schen Anämie zunimmt. Besonders klar wird dies, wenn Patientenblut ohne gerinnungshemmende Substanzen im Tonometer mit steigenden Mengen von CO_2 in Berührung gebracht wird (Heggin und Maier, Ham). Es kann heute als gesichert gelten, daß die besondere Neigung der Kranken, nachts zu hämolysieren, durch die *Kohlensäure-Anhäufung im Blute* bedingt ist. Wie wir schon früher erwähnt haben, hat Van den Bergh auch bei der paroxysmalen Kältehämoglobinurie eine Verstärkung der Hämolyse bei Kohlensäurezusatz festgestellt. Die Beobachtung wurde dahin gedeutet, daß die Kohlensäure das Komplement aktiviert. Wir selbst haben früher die Ansicht vertreten, daß auch bei der Marchiafava-schen Anämie daran gedacht werden müsse, daß der Kohlensäurezusatz, bzw. die Verschiebung der pH nach der sauren Seite durch Aktivierung des Komplementes eine verstärkte Hämolyse hervorrufe. Dacie und Richardson haben nun aber kürzlich nachgewiesen, daß das Maximum der Hämolyse bei der Krankheit bei einem pH von 7,0—7,2 zu finden ist. Demgegenüber zeigt sich, daß irgendeine Hämolyse durch Komplement allein bei bestimmter Versuchsanordnung ihr Maximum zwischen 7,5 und 7,7 erreicht. Besonders hoch ist sie dann, wenn die ganze Kohlensäure vorher ausgetrieben worden ist. Aus diesen Experimenten sind gewisse Schlüsse auf die Genese und auf den Mechanismus der Hämolyse abzuleiten, auf die später eingegangen wird.

An weiteren wichtigen Befunden ist die Tatsache zu nennen, daß zum Eintritt der Hämolyse aktives, d. h. *komplementhaltiges*

Serum unbedingt nötig ist. Dabei ist es gleichgültig, ob es sich um Patientenserum oder um Serum normaler Leute handelt. Daraus geht schon hervor, daß das *hämolysierende Agens an die Erythrozyten selbst gebunden ist und dauernd an diesen fixiert ist* (Hegglin und Maier, Schally, Dacie, Ham und Jordan). Ham konnte außerdem eine verschiedene Empfindlichkeit der Erythrozyten feststellen, je nachdem, ob der Patient gerade in einem Anfall war oder nicht. Unsere eigenen Versuche zeigen eine erhöhte Hämolysereitschaft nach Auswaschung der Erythrozyten, während Ham dies nicht bestätigen konnte. Unsere Versuche über die mechanische Resistenz ergaben, daß die *mechanische Inkubationsresistenz* pathologisch ausfällt. Es ist uns aber nicht gelungen, das aktive Prinzip durch Auswaschen aus den Erythrozyten zu entfernen und auf andere Zellen zu übertragen.

Weiter ist interessant, daß *in vitro eine Hemmung der Hämolyse durch Zusatz von Natriumzitrat, Heparin, Hirudin oder Natriumoxalat* erfolgt, und zwar geht diese Hemmung proportional der zugesetzten Menge der gerinnungshemmenden Substanzen (Jordan, Hegglin und Maier). Dacie und Richardson haben die entsprechenden Bedingungen quantitativ untersucht und festgestellt, daß die Grenzkonzentration (unter welcher die Hemmung ausbleibt) für Natriumzitrat 1 mg%, für Kaliumoxalat 2 mg%, für Heparin zirka 0,3 mg% und Liquoid 0,1 mg% beträgt. Die Wirkung dieser Mittel auf die Hämolyse hat nichts mit gerinnungshemmenden Eigenschaften zu tun, sondern es ist nachgewiesen, daß die genannten Substanzen *das Komplement zerstören*.

Besonders wichtig ist die Beobachtung, daß ohne Zusatz von gerinnungshemmenden Mitteln aus der Vene entnommenes Blut bei 37° C rasch zu hämolysieren beginnt. Diese Eigenschaft wurde von Hegglin und Maier als für die Marchiafava'sche Anämie durchaus spezifisch erkannt und zum sogenannten *Wärmeresistenz-Test* ausgebaut (s. Seite 119). Die Spezifität des Testes wurde neuestens von Dacie zwar in Zweifel gezogen. Wir selbst haben kürzlich einen Fall von Loutitscher Anämie behandelt, bei dem unser Test tatsächlich stark positiv ausgefallen ist und beim Stehen an der Wärme intensive Hämolyse eintrat, während dies beim Kontrollröhrchen an der Kälte nicht zu beobachten war. Weitere Differenzierungsversuche ergaben dann aber, daß Zusatz von gerinnungshemmenden Substanzen (siehe oben) die Hämolyse nicht verhinderte, sondern daß diese unbeeinflusst blieb. Es beweist dies wiederum die Spezifität unserer Wärmeresistenzprüfung für die Marchiafava'sche Anämie, welche bei Bedarf in der an-

gegebenen Weise zu ergänzen ist und zeigt, daß bei der nächtlichen Hämoglobinurie aktives Komplement zugegen sein muß, während bei der Loutit-Anämie die Hämolyse ohne Komplement vor sich geht.

Auf der Suche nach einem spezifischen Hämolsin haben wir zahlreiche biologische Substanzen durchgeprüft, so z. B. Kalzium, Thrombokinas, Vitamin K, Gallensäuren, von denen allen angenommen wird, daß sie in bestimmten Fällen die Hämolyse beeinflussen können. Die genannten Stoffe verursachen teilweise eine Verminderung der Hämolyse, eine Verstärkung konnte jedoch nicht beobachtet werden. Als einziger Körper, der bei einem unserer Patienten in mehrfachen Versuchen eine *verstärkte Hämolyse* erzeugte, erwies sich uns eine 1%ige *Lezithin-Suspension* mit physiologischer Kochsalzlösung, die in der Menge von 0,1 zu 3 ccm gewonnenen Blutes zugesetzt wurde. *Cholesterin* dagegen verursachte eine deutliche *Hemmung* der Hämolyse.

Mechanismus der Hämolyse: Eindeutig ist heute festgelegt, daß die Hämolyse bei der Krankheit dadurch bedingt ist, daß ein *Ambozeptor*, der bereits in der Wärme und dauernd an den Erythrozyten sitzt, durch Komplementwirkung die Hämolyse einleitet. Bis vor kurzer Zeit war dabei die vorherrschende Auffassung, daß der Ambozeptor die Erythrozyten lediglich sensibilisiert und daß die eigentliche Hämolyse durch das Komplement herbeigeführt wird. Die Untersuchungen von Dacie und Richardson, die gezeigt haben, daß das Maximum der Hämolyse bei der Krankheit bei einem pH von 7—7,2 liegt, beim Komplement aber über 7,5 liegt, lassen erkennen, daß das wesentliche Moment des Hämolsins nicht beim Komplement, sondern doch beim Ambozeptor zu suchen ist. Zu gleichen Schlüssen sind auf anderen Wegen auch Wagley und Hickey gekommen. Über die Natur des Ambozeptors wissen wir allerdings nichts. Nach allen bisherigen Beobachtungen ist er erworben und nicht angeboren. Familiäre Erkrankungen sind bisher nicht beschrieben worden. Er hat nichts mit dem Lysolezithin von Bergenhem und Fahraeus zu tun (eigene Untersuchungen). Während in vitro die Hämolyse bei 37° auffallend rasch und intensiv vor sich geht, ist sie in vivo bedeutend geringer. Es kann das nur dadurch erklärt werden, daß die intravasale Hämolyse durch antihämolytische Faktoren gebremst wird.

Heilmeyer unterscheidet heute zwei Formen dieser Anämie, nämlich eine solche mit Ambozeptor im Serum und eine solche mit Ambozeptor an den Erythrozyten. Erstere Form haben wir nie gesehen.

Diagnose: Diese stützt sich auf das Vorhandensein einer chronischen hämolytischen Anämie mit dauernder starker Reticulocytoze ohne sonst besonders charakteristisches Blutbild, ohne Verminderung der osmotischen Resistenz und die Beobachtung der nächtlichen Hämoglobinurie. Letztere kann aber häufig fast inapperept sein. Beweisend ist der *positive Ausfall der Wärmeresistenzprüfung* (s. Seite 119) und das Auffinden des dauernd vorhandenen *Hämosiderins* im Urin (s. Seite 63). Wird die Hämoglobinurie festgestellt, so ist sie beonders gegenüber derjenigen bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie und durch Vergiftungen abzugrenzen. In seltenen Fällen kann aber auch bei konstitutioneller hämolytischer Anämie eine Hämoglobinurie eintreten. Die Unterscheidung gegenüber dieser Krankheit dürfte jedoch nicht schwierig sein.

Ätiologie: Daß der Affektion ein Hämolysin zugrunde liegt, steht für uns heute außer Zweifel. Die Frage geht dahin, wie dieses in den Körper hineingelangt und ob dieses vielleicht durch endogene Prozesse bedingt ist. Diesbezüglich hat *Cain* vor allem eine schwere *Störung des Eisenstoffwechsels* (Diabète ferrique) vermutet. Wie wir auf Seite 62 ausgeführt haben, ist die Hämosiderinämie tatsächlich auf eine besondere Eisenstoffwechselstörung suspekt. Sie geht quantitativ und qualitativ über das hinaus, was durch Hämolyse allein erklärt werden kann. Auch ist interessant, festzustellen, daß gewisse Beobachtungen dahin gehen, daß *Eisen-Medikation die Hämolyse verschlimmert*. *Dacie* glaubt, daß die roten Blutkörperchen gegenüber einem im normalen Serum vorhandenen *Lysin* sensibilisiert seien. *Schally* ist der Meinung, daß die Erythrozyten durch *Toxine* geschädigt sind. Er gelangte zu dieser Auffassung durch die Beobachtung, daß bei Infektionen sich das Krankheitsbild verschlimmert. Unserer Ansicht nach ist diese jedoch durch die erhöhte Körpertemperatur, die sofort die Hämolyse beschleunigt, bedingt. *Croizat* und Mitarbeiter warfen an Hand eines selbst beobachteten Falles die Frage auf, ob eine chronische Benzolvergiftung die Affektion auslösen kann. Ob eine endogen oder exogen bedingte *Verminderung der Katalase* der Erythrozyten (*Bingold*) maßgebend für das Leiden verantwortlich ist, ist noch nicht abgeklärt. Desgleichen kann ein abnormer Einfluß von normalem *Lezithin* (eigene Beobachtung) auf die Erythrozyten nur vermutet werden.

Zusammenfassend scheint uns heute am wahrscheinlichsten, daß es sich bei dem Leiden um die *Wirkung eines komplexen Hämolytins* handelt, wobei eine *spezielle Eisenstoffwechselstörung* mitwirkt.

Prognose: Das Leiden ist ausgesprochen chronisch. Befallen werden meist jüngere Leute im Alter von 15—40 Jahren. Die Beteiligung der Geschlechter ist gleichmäßig. Die Krankheit tritt meist schleichend auf, so daß der tatsächliche Beginn nur schwer festgelegt werden kann. Die Dauerprognose ist jedoch *ungünstig*; infolge der chronischen Anämie neigen die Patienten zu Infektionen, die wiederum die Hämolyse beschleunigen. Es stellt sich eine anämische Herzinsuffizienz ein; die dauernd über Jahre nötigen Transfusionen können schließlich zu allergischen Reaktionen und zu unangenehmen Zwischenfällen führen. Auch das Auftreten von schweren Venenthrombosen ist, wie bei andern hämolytischen Anämien, bei dieser Krankheit sehr gefürchtet.

Pathologische Anatomie: Bisher liegen pathologisch-anatomische Befunde von 12 Fällen vor. Leber und Milz zeigen im allgemeinen keine charakteristischen histologischen Veränderungen. Dagegen finden sich in den meistens vergrößerten *Nieren* reichlich *Hämosiderinablagerungen*. Das Hämosiderin liegt dabei in den Tubuli contorti, und zwar in den Zellen und auch im Lumen. Quantitative Untersuchungen in einem Falle von Croizat bestätigten einen hohen Eisengehalt der Niere, einen verminderten Gehalt der Leber und der Milz. Außerdem beobachtete er jedoch eine Erhöhung des Eisens in der Lunge und besonders im Pankreas, ohne daß dies histologisch besonders auffällig gewesen wäre. In einem eigenen Fall, bei dem die Milz nach Splenektomie untersucht werden konnte, wog diese 160 g und zeigte histologisch durchaus das Bild einer normalen Milz. Eisenpigment ließ sich in der Pulpa überhaupt nicht nachweisen. Die Flemingschen Zentren in den ziemlich großen Lymphknötchen waren normal; die rote Pulpa mäßig bluthaltig (Prof. v. Albertini, Patholog. Institut der Universität Zürich).

Behandlung: Da eine Heilung des Leidens bisher nicht möglich war, ist jede Behandlung nur symptomatisch und bezweckt einerseits, die Blutdestruktion zu vermindern und die Regeneration der Erythrozyten anzuregen. Besonders bei schweren Formen kommt man um *regelmäßige Bluttransfusionen* deshalb nicht herum. Erfahrungsgemäß weiß man zwar, daß unmittelbar nach den Transfusionen ausgesprochene Anfälle von Hämoglobinurie auftreten, daß die Transfusionen im allgemeinen schlecht ertragen werden und mit Schüttelfrösten und Fieber verlaufen. Wir empfehlen deshalb, nur kleine Mengen von Frischblut zu transfundieren (150 bis 200 ccm, wobei man immer wieder überrascht ist, wie, im Gegensatz zu andern Anämien, diese kleinen Mengen den Hämoglobingehalt in wenigen Tagen wieder hinauftreiben (in einem eige-

nen Fall z. B. regelmäßig von 35 auf 55%); dies trotz der Tatsache, daß die Transfusionen von massiven Hämoglobinurien gefolgt sind. Daß die Transfusionen, besonders wenn sie wie in einem unserer Fälle monatlich über 10 Jahre gegeben werden müssen, auf die Dauer schlecht vertragen werden, ist fast selbstverständlich. Bei prophylaktischer Verabreichung von *Antihistamin-Präparaten* konnte die Verträglichkeit aber bedeutend gebessert werden. D a c i e hat kürzlich den Vorschlag gemacht, anstatt Normalblut, *Suspensionen von gewaschenen Erythrozyten in physiologischer Kochsalzlösung zu infundieren*. Er beobachtete, daß die Verträglichkeit dieses Blutes bedeutend besser war und führte dies darauf zurück, daß er annahm, daß ein wesentlicher Faktor für die Hämolyse im transfundierten Plasma zu suchen sei (Komplementwirkung?). Wir sind dem Vorschlag von D a c i e gefolgt und haben einer unserer Patientinnen dreimal hintereinander mit einem Intervall von je 4 Wochen 300 ccm derartigen Blutes infundiert. Die unmittelbare Verträglichkeit war tatsächlich ganz überraschend gut, es trat kaum Temperaturerhöhung und kein Schüttelfrost auf und die üblichen Beschwerden wie Kopfweh, Völlegefühl, Druck in der Herz- und Nierengegend blieben vollständig aus. Auch folgte auf die Transfusionen nicht die jeweiligen beobachtete Hämoglobinurie. Überraschenderweise hatte das so transfundierte Blut jedoch *gar keinen regenerativen Effekt* auf das hämatopoetische System unserer Patientin. In einer persönlichen Mitteilung hat D a c i e darauf hingewiesen, daß die Erythrozyten *unmittelbar* nach dem Waschen infundiert werden müssen.

Als weitere Substitutionstherapie wird die Verabreichung von Eisenpräparaten empfohlen. In unseren eigenen Fällen konnten wir von dieser Medikation jedoch keinen besonderen Nutzen feststellen; trotzdem der dauernde Eisenverlust durch die Hämosiderinurie ganz beträchtlich ist, hat der Körper der Kranken offenbar die Fähigkeit, das Nahrungseisen besonders gut auszunutzen und zum mindesten einen Teil des abgebauten Eisens wieder zu verwenden. Das Serumeisen und auch das Barkan-Eisen ist nach unseren Erfahrungen hoch. Immer wieder wird darauf hingewiesen, u. a. auch von C r o i z a t sowie neuerdings von H i c k e y und M a l l y, daß die Verabreichung von Eisen die Hämolyse ungünstig beeinflußt; wir selbst haben dies nicht sicher feststellen können.

An Versuchen zur Beeinflussung der stark gesteigerten Hämolyse hat es nie gefehlt, vor allem wurde probiert, das Blut durch künstliche Mittel zu alkalisieren (Diät, Verabreichung von Natrium bicarbonicum oder Natrium citricum). Wir konnten auf die

Dauer von dieser Medikation nichts besonders Günstiges feststellen. Die Medikation von Leberpräparaten ist vollständig nutzlos. Versucht wurden in letzter Zeit Parasympathikotonika wie Prostigmin, Eserinsulfat, Pilocarpinhydrochlorid. Nach unseren Erfahrungen nützt Prostigmin nichts. Hoffmann und Mitarbeiter fanden, daß Pilocarpinhydrochlorid am ehesten die Hämolyse verhindert. Sie injizieren davon 3 mg täglich subkutan und konnten dabei vollständiges Verschwinden der Hämoglobinurie feststellen. Immerhin kam es zu keiner Zunahme der Erythrozytenzahl. Diese Autoren fanden außerdem, daß Adrenalin und Eschatin (Parke-Davis), sofern die Organextrakte verwendet wurden, die Hämoglobinurie verminderten. Synthetische Präparate nützten jedoch nichts. Auch von Gallensäurenpräparaten, die in Anlehnung an die Gedankengänge von Baumgaertel verabreicht wurden, haben wir therapeutisch nichts gesehen. Am ehesten scheint uns noch *Vitamin C* theoretisch indiziert zu sein, welches die auf die Hämolyse wirkenden oxydativen Kräfte vermindert.

Schally und Ham beobachteten einen günstigen Einfluß der Splenektomie. Nach der Operation war in ihren Fällen die Hämoglobinurie weniger intensiv, wenn sie auch nicht vollständig verschwand. Nach den Angaben der Literatur sind bisher 13 Fälle splenektomiert worden; von diesen starben 4, d. h. 33% unmittelbar nach der Operation. Zwei schienen etwas gebessert, die übrigen waren unverändert. Auch einer unserer Patienten, der auf speziellen Wunsch operiert wurde, zeigte nach der Operation keine Besserung.

Etwa vorhandene *Focalherde* sind zu sanieren, da erfahrungsgemäß infektiöse Einflüsse ungünstig auf die Hämolyse wirken, wenn auch über deren primäre Kausalität nichts ausgesagt werden kann.

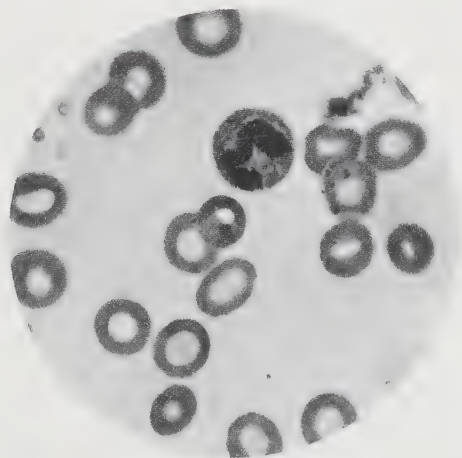
Behandlung mit Ovarialpräparaten oder Bestrahlung der Ovarien (Kastration) hat sich bisher als nutzlos erwiesen.

Zum Schluß führen wir kurz den Krankheitsverlauf einer von uns genau beobachteten Patientin an:

B. H., ♀, 1914. In der Familie nichts von hämolytischen Anämien oder konstitutionellen Anomalien bekannt. Ein Vetter starb an myeloischer Leukämie. Pat. machte mit 4 Jahren Grippe und Gelbsucht durch, mit 8 Jahren Masern, mit 13 Jahren Diphtherie, mit 14 Jahren Magenstörungen mit starkem Erbrechen. Fieber bis 38°. Es soll beobachtet worden sein, daß die Patientin bereits als Schulmädchen morgens Urin gelöst habe, der wie schwarzer Kaffee aussah. Mit 20 Jahren Angina mit Kopfschmerzen und Nasenbluten. Das wegen des blassen Aussehens gemessene Hämoglobin betrug 48%. Die Entdeckung der Anämie war also fast zufällig. Seit diesem Zeitpunkt (1934) häufig Nasen- und Zahnfleischblutungen. Trotz Transfusionen keine Besserung der Anämie.

Erster Aufenthalt auf der Medizinischen Klinik im Jahre 1935: Damals intermittierende Temperaturen bis 39,5° während 5 Wochen. Nekrotisierende Ton-

sillitis, Granulocytopenie, vorübergehend mit 1900 Leukozyten, wovon 9% Neutrophile, also 170 im Kubikzentimeter. Hb 26%, Thrombozyten 10 000. Bei der Entlassung 2 Monate später Hb 51%. Die Krankheit wurde als Aleucia haemorrhagica gedeutet, weil alle 3 Blutsysteme von einer Verminderung betroffen waren und die Reticulozytose von 77% in ihrer Chronizität nicht richtig gedeutet wurde. Man nahm an, daß nach Abstoßung der Tonsillen die toxische, hemmende Knochenmarkswirkung weggefallen war, da nachher eine Besserung beobachtet wurde. Die Hämoglobinurie wurde erst 1941 entdeckt, indem die Kranke die vorher nächtliche Hämoglobinurie und die Hämoglobinurie nach Transfusionen verschwiegen hatte. 1941 wurde die Diagnose gestellt. Damals bestanden am Unterschenkel ca. 2-Frankenstück-große Suffusionen, sonst keine Zeichen von Blutungen. Drüsen nicht vergrößert, Milz eben palpabel. Leber nicht vergrößert. Die Laboratoriumsbefunde entsprachen den in der Symptomatologie beschriebenen. Senkungs-Reaktion 82/85 mm in der 1., bzw. 2. Stunde. Im Ausstrich vereinzelte Howell Jolly-Körperchen, die nach der Milzexstirpation im Jahre 1942 noch reichlicher auftraten. Reticulozyten bis 170%. Die Leukozyten schwankten zwischen 3000 und 8000. Mittleres Erythrozytenvolumen 124,1 μ^3 . Im Blut Wassermann, Kahn und Citochol negativ. Gesamteiweiß im Blut 7,3%, Takata-Ara-Reaktion negativ. Cholesterin 149 mg%, davon Ester 72%, Gesamtfettsäuren 595 mg, Phosphatide 98 mg, Fibrinogen 0,4%. Prothrombinzeit nach Quick 90%. Röntgenologisch waren wegen der Hämosiderinurie die Nierenschatten auf der Leeraufnahme sehr deutlich sichtbar und etwas vergrößert. Hämoglobinwerte im Serum (sofort zentrifugiert) schwankten zwischen 52—90 mg%. Bei der nun fast 15jährigen Beobachtung schwankte das Hb zwischen 17 und 60%. In den letzten Jahren steigt es kaum mehr über 50%, d. h. die Patientin hämolysiert besonders stark, wenn höhere Werte erreicht werden. Sie fühlt sich bei Hämoglobingehalt von über 50% nicht mehr optimal. Der Körper hat sich weitgehend an die chronische Anämie angepaßt. Das Herz vergrößerte sich in den letzten Jahren deutlich, und es besteht dauernd eine leichte Tachykardie. Die Anämie wird durch ein erhöhtes Minutenvolumen ausgeglichen. Pat. arbeitet voll als Bürolistin. Regelmäßige monatliche kleine Transfusionen. Alle andern Medikationsversuche haben — wie oben beschrieben — zu keinem eindeutig bessernden Resultat geführt. Im Oktober 1942 wurde auf den ausdrücklichen Wunsch der Pat. die Milz exstirpiert. Eine Besserung trat daraufhin nicht ein. Sowohl bei Transfusionen mit gruppengleichem Blut wie mit solchem



B. H., ♀, 1914. Marchiafava'sche Anämie. Sehr ausgesprochene Mikro-, Makro-, und Anisozytose. (Vergrößerung 1000fach.)

von Universalspendern kommt es häufig zu Überempfindlichkeits-Reaktionen. Die Patientin kennt Spender, die sie besser und solche, die sie schlecht erträgt. Die Beobachtungszeit beträgt nun 15 Jahre. Wahrscheinlich ist aber, daß das Leiden mindestens schon 20 Jahre dauert.

3. Experimentelle hämolytische Anämie

Immunhämolytisches System. D a m a s h e k, S c h w a r t z und G r o s s machten 1938 sehr wichtige Versuche, wobei sie Kaninchen Meerschweinchen-Erythrozyten injizierten und damit das Kaninchenserum mit Hämolysin gegenüber Meerschweinchen-Erythrozyten aufluden. Das so bereitete Kaninchenserum wurde dann Meerschweinchen wieder injiziert, und man beobachtete eine in-vivo-Hämolyse bei den Meerschweinchen. Je nach der injizierten Menge von Serum konnten perakut verlaufende hämolytische Anämien oder subakute hämolytische Anämien erzeugt werden. Je nachdem konnte nach Wunsch Mikrosphärozytose, verminderte osmotische Resistenz und Reticulozytose sowie Pseudomakrozytose erzeugt werden.

T i g e r t t und Mitarbeiter haben die Untersuchungen von D a m a s h e k im Jahre 1940 bestätigt und an Hunden wiederholt. D a m a s h e k schloß aus seinen Experimenten, daß Sphärozytose durch Hämolysine bedingt sei und nicht im Knochenmark ihren Ursprung hat. Diese Feststellungen sind seither vielfach bestätigt, aber auch überholt worden, indem wir wissen, daß überhaupt jede Hämolyse (auch solche, die nicht durch Hämolysine bedingt sind) schlußendlich mit einem mehr oder weniger hohen Grad von Sphärozytose verläuft (P o n d e r).

Wesentlich ist, daß zur Erzeugung der beschriebenen Immunhämolysen *aktives Komplement* anwesend sein muß. Ist solches nicht vorhanden, tritt zwar Agglutination, nicht aber Hämolyse ein. Solche kann dann zwar sekundär über eine vermehrte mechanische Traumatisierung erfolgen.

Bei in-vitro-Versuchen mit immunhämolytischem Serum ohne Zugabe von Komplement wurde trotz eingetretener Agglutination bei Stase keine Hämolyse beobachtet, ja diese war sogar geringer als bei Kontrollversuchen. Die Autoren sind deshalb der Auffassung, daß die besonders von H a m und C a s t l e vertretene Ansicht, daß bei Agglutination von Erythrozyten eine gleichzeitige Stase die Hämolyse begünstigt, nicht ohne weiteres bewiesen ist.

Flußsäure als komplexes Hämolysin: D a m a s h e k und M i l l e r hatten die Beobachtung gemacht, daß Flußsäure in geeigneten Verdünnungen bei Anwesenheit von Komplement in vitro Meer-schweinchen-Erythrozyten hämolysiert. Ohne Komplementzugabe

tritt lediglich Agglutination ein. Wurden die agglutinierten Zellen ohne Komplement im Brutschrank stengelassen, so trat schließlich wegen der Stase Hämolyse ein. Bei niedrigerer Temperatur wurde dies nicht beobachtet. Die mechanische Resistenz der agglutinierten Zellen war deutlich, die osmotische dagegen nur geringgradig vermindert. Ähnlich wie Flußsäure verhält sich übrigens *Gerb-säure* (Landsteiner und Jagic, Ponder).

C. Agglutinine

Agglutinine bewirken, wie der Name sagt, eine *Zusammenballung* der Erythrozyten. Dies geschieht je nach der Art der Antikörper unter besonderen Bedingungen. Erfolgt der Vorgang intravasal, so wird der Transport der roten Blutkörperchen infolge Verklumpung behindert, und es kann zu Verstopfung von kleineren Gefäßen kommen. Die daraus resultierende *Stase* erlaubt gewissen Enzymen, insbesondere dem Lyssolezithin (Bergenheim und Fahraeus), an den Erythrozyten anzugreifen und die Hämolyse einzuleiten. Die großen Pakete von Erythrozyten erfahren außerdem eine *erhöhte mechanische Schädigung*, was eine weitere Beschleunigung des normalen Blutabbaus bedeutet (Damashek). Letzten Endes kommt es somit auf diesem oder jenem Wege zur Änderung der *physiko-chemischen Struktur der Erythrozytenoberfläche*, zu Sphärozytose und zum Hb-Austritt aus den Zellen. Die meisten Agglutinine wirken bei höherem Titer auch als *Hämolsine*, wie diese Antikörper überhaupt mit Opsoninen, Präzipitinen, Bakteriotropinen auf der gleichen Stufe stehen und nur verschiedene Wirkungsformen darstellen (Baumgartner). Eine rasche Hämolysewirkung in vivo kann entscheidend durch die jeweilige individuelle Bedeutung des *Komplementes* gefördert werden. Bei den in diesem Abschnitt aufgeführten Hämolysen spielt das Komplement aber nur eine untergeordnete Rolle. Daß die *Geldrollenbildung* (Aggregation) als Vorstufe der Agglutination aufzufassen ist (Schoen und Tischendorf), erscheint uns zur Zeit noch sehr fraglich. Wohl tritt diese im Zusammenhang mit Eiweißveränderungen, insbesondere bei Zunahme des Fibrinogens im Plasma auf (Wuhrmann und Wunderly), aber es muß doch darauf aufmerksam gemacht werden, daß die Zellen in der Geldrollenform eher flacher sind als normal, wohingegen Zellen mit Hämolyseten-

denz (Präsphärozyten) sich ja gerade durch die Unmöglichkeit, Geldrollen zu bilden, auszeichnen. Die Verhältnisse sind somit recht kompliziert und bedürfen noch weiterer Klärung.

1. Iso-Agglutinine des Blutgruppensystems A B O

Hämolytische Reaktionen dieses Systems beziehen sich *ausnahmslos auf Bluttransfusionen* oder auf heterospezifische Schwangerschaften. Es übersteigt den Rahmen dieser Arbeit, gesamthaft auf die Blutgruppen einzugehen. Bei Transfusionen müssen wir uns aber immer daran erinnern, daß die Blutkörperchen agglutinable Substanzen (Agglutinogene) enthalten und daß im Serum Agglutinine zu finden sind. Von großer Wichtigkeit ist, zu wissen, daß die Blutgruppe O (IV) wohl keine Agglutinogene enthält, die Blutkörperchen also vom Empfänger nicht agglutiniert werden, daß dagegen das Serum Agglutinine α und β besitzt. Wenn der Titer dieser Agglutinine bei einem Individuum besonders hoch ist, kann beim Empfänger eine umgekehrte Reaktion eintreten, d. h. die Erythrozyten des Empfängers werden durch das Serum des Spenders zur Agglutination gebracht. Dasselbe kann im besonderen der Fall sein, wenn der Empfänger stark ausgeblutet ist und große Mengen von einem O-Spender übertragen werden. Dann ist das Spenderserum beim Empfänger zu wenig verdünnt, und es kommt zur Agglutination der Erythrozyten des Empfängers.

Hinsichtlich der Untergruppen A_1 und A_2 liegt die Gefahr für Transfusionszwischenfälle darin, daß die A_2 -Zellen nur mit Anti-A-Serum von hohem Scrumtiter agglutinieren, so daß die Gruppe A_2 fälschlicherweise für Gruppe O und Gruppe A_2B für Gruppe B abgelesen wird. Daß aus diesem Fehler Transfusionszwischenfälle entstehen können, liegt auf der Hand. Nichtberücksichtigung der Untergruppen ist klinisch aber nur dann von Bedeutung, wenn der Titer der betreffenden Agglutinine besonders hoch ist. Dies kann der Fall sein in der Schwangerschaft und im Puerperium, wenn eine Sensibilisierung durch den Fötus erfolgt ist, sowie dann, wenn mehrfache, scheinbar störungsfreie Transfusionen mit der nicht verträglichen Untergruppe ausgeführt worden sind, so daß der Agglutinintiter im Serum des Empfängers künstlich ansteigt. (Literatur über die Unverträglichkeit bei Untergruppen siehe bei A. S. Wiener: Bloodgroups and Blood-Transfusions, 3. Aufl., Baltimore 1943.)

Grumbach und Gasser haben kürzlich neuerdings auf heterospezifische Schwangerschaften und Unverträglichkeit im ABO-System hingewiesen, die sich klinisch kaum von der Erythro-

blastosis foetalis infolge Rhesus-Inkompatibilität unterscheiden. Alle Mütter der beobachteten Fälle gehörten der Blutgruppe O, 4 Kinder der Gruppe A, ein Kind der Gruppe B an. Die Geburten zeigten gesamthaft einen ziemlich schweren Ikterus, eine mehr oder weniger ausgesprochene Erythroblastosis und eine gewisse Anämie. Rhesus-Inkompatibilität konnte mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Prognose scheint günstiger zu sein als bei der Rhesus-Krankheit. Der Ikterus tritt früh auf, dauert jedoch nicht lange. Die Leberschädigung ist nicht besonders schwer. Im Blutausstrich finden sich neben Erythroblasten Makrozyten und Mikrosphärozyten. Nach Wiener, Wexler und Hurst verlaufen diese ABO-Erythroblastosen teilweise aber nur mit Bildung von *univalenten* (inkompletten) *Antikörpern*, welche mit dem Coombs-Test festzustellen sind. Einen Transfusionszwischenfall wegen solchen inkompletten, in ihrer Herkunft nicht geklärten A₁-Antikörpern, haben Ervin und Young beschrieben.

2. Die Faktoren M N und P

Im Serum der Menschen sind normalerweise keine Agglutinine vorhanden, die gegen M, N oder P gerichtet sind. Der Nachweis erfolgt durch Immun-Antisera. Wegen der sehr niedrigen Titer führen aber auch mehrfach unverträgliche Transfusionen der M-, N- und P-Faktoren gewöhnlich nicht zu Zwischenfällen. Immerhin haben in den letzten Jahren Broman, Callender und Race sowie Wiener über vereinzelte Fälle berichtet, wo es *bei mehrfachen Transfusionen* zu Zwischenfällen wegen Inkompatibilität im MNP-System kam.

Friedenreich, Wolf und Jonsson fanden aber in einem menschlichen Blute ohne vorangegangene künstliche Immunisierung ein *natürliches Anti-M* von sehr hohem Titer. Ähnliche Fälle mit spontanen Agglutininen wurden 1942 von Wiener, Paterson und Singer beschrieben. Es kommen hochtitrige M-, N- und P-Seren vor. Davidsohn machte 1942 auf einen Fall aufmerksam, bei dem das Serum alle Blutzellen des Types O und M, auch bei Körpertemperatur, agglutinierte. Das Serum mußte also natürliche Anti-M-Agglutinine enthalten.

Gasser und Grumbach haben über ein *Ikterus gravis-ähnliches Krankheitsbild* bei *heterospezifischer Schwangerschaft* mit Gleichheit im Rhesus und ABO-System, aber Inkongruenz im MN-System, berichtet. Bei der Mutter konnten noch in der dritten Woche nach der Geburt Glutinine gegen das fötale N nachgewiesen werden, die im zweiten Monat verschwanden. Das rote Blut-

bild zeigte anfänglich nichts Besonderes, erst vier Wochen später stellte sich eine Anämie ein, weshalb eine Transfusion mit Rh-, A B O- und M N-gleichem Blut ausgeführt wurde. Dabei kam es zu Unverträglichkeitserscheinungen, die möglicherweise auf noch beim Kinde kreisende mütterliche Antikörper zurückgeführt werden. Singer und Motulsky glauben, daß, wie beim Rh- im A B O-System und auch im M N-System inkomplette Antikörper vorkommen. Zurzeit liegen noch keine Bestätigungen dafür vor (siehe Seite 142).

3. Das Rhesus-System

Normalerweise kommen Rhesus-Antikörper beim Menschen nicht vor. Diese treten nach Landsteiner und Wiener nur nach inkompatibeln Transfusionen oder bei heterospezifischen Schwangerschaften auf, d. h. dann, wenn die Mutter rhesusnegativ, der Vater rhesuspositiv und das Kind ebenfalls rhesuspositiv ist.

a) *Die inkompatibeln Transfusionen:* Übertragungen von Rh-positivem Blut auf einen rhesusnegativen Empfänger spielen keine Rolle, solange der Empfänger nicht sensibilisiert ist und keine Antikörper gebildet hat. Letzteres kann eintreten nach mehrfachen unverträglichen Transfusionen und ferner dann, wenn es sich um eine Frau handelt, die bereits eine heterospezifische Schwangerschaft durchgemacht hat oder im Moment der Transfusion in dieser Weise schwanger ist. Die spezifischen Antikörper an sich sind nur schwach wirksam und treten in einer ersten Schwangerschaft nur in einem so geringen Titer auf, daß sowohl für die Mutter als auch für das Kind keine klinischen Zwischenfälle zu befürchten sind. Die Gefahr nimmt zu nach mehreren unverträglichen Transfusionen. Besonders gefährdet ist die Zeit unmittelbar nach dem Partus, da dann die Antikörper noch in großer Menge im Blut der Mutter kreisen und eine Transfusion in diesem Moment schwere Störungen machen kann. Im Gegensatz zu den normalen Isoantikörpern bleiben die Rh-Antikörper nicht sehr lange im menschlichen Plasma erhalten, wohl aber bleiben die Reticulo-Endothelzellen lange Zeit sensibilisiert. Deshalb kann es bei späterem Dazutreten von Rh-positiven Blutkörperchen plötzlich zu einer intensiven Reaktion kommen. Eine Rh-negative Person, die einmal immunisiert worden ist, bleibt deshalb theoretisch für den Rest ihres Lebens potentiell immunisiert. Da aber die Rhesus-negativen Erythrozyten sich nicht nur durch das Fehlen einer bestimmten Eigenschaft auszeichnen, sondern weil der rh-(cde)Faktor ebenfalls eine bestimmte Gen-Eigenschaft ausdrückt, können auch dagegen Antikörper gebildet werden. Solche treten allerdings

nur selten auf. Immerhin können sie für mehrfache Transfusionen von Bedeutung werden, wie eine kürzliche Beobachtung von **M a t t h e s** belegt:

Ein Patient mit lymphatischer Leukämie erhielt 8 Transfusionen. Er selbst war Rhesus-positiv. Die Spender waren teilweise homozygot negativ (rh, dd), teilweise heterozygot positiv (Rh, Dd). Es kam zu einer subakuten Hämolyse mit Auftreten von blockierenden Antikörpern Anti-d.

Es geht daraus hervor, daß die Gewohnheit, möglichst allen Empfängern Rhesus-negatives Blut zu transfundieren, sehr unerwünschte Folgen haben kann und daß Rhesus-positiven Kranken auch Rhesus-positives Blut zu transfundieren ist!

b) *Erscheinungen beim Neugeborenen*: Die bei der Mutter entstanden und in ihrem Blutkreislauf vorhandenen spezifischen Rh-Antikörper treten durch die Plazenta auf den Fötus über, und zwar sind es nach **W i e n e r** hauptsächlich die inkompletten Antikörper, die bereits während der Gravidität auf das Kind übergehen. Die bivalenten Agglutinine passieren dagegen zur Hauptsache erst im Moment des Geburtstraumas die Plazenta.

Die Schäden, welche beim Kind angerichtet werden, sind mannigfacher Art und durch die Reaktion von Gewebs- und Blutzellen mit dem Antikörper bedingt. Bemerkenswert ist, daß das fötale Hämoglobin, welches sich durch einige Besonderheiten vom Hb des Erwachsenen unterscheidet, besonders leicht durch die Immunkörper angegriffen wird (**J o n x i s**). Man unterscheidet gewöhnlich drei klinische Bilder: 1. *Hydrops congenitus*, 2. *Icterus gravis neonatorum*, 3. *Anaemia haemolytica neonatorum*. Alle zusammen werden als *Erythroblastosis* zusammengefaßt und sind durch das Auftreten dieser Zellen im peripheren Blut gekennzeichnet. Dieses Symptom ist jedoch nichts Spezifisches, sondern ist ganz allgemein der Ausdruck einer extramedullären Blutbildung. Auch einige weitere Krankheitsbilder, wie die kongenitale Zirrhose und die Bantische Krankheit, werden ursächlich dem Rhesus-Antikörper zugeschrieben. Es führt deren Besprechung jedoch über den Rahmen dieser Arbeit hinaus, und wir verweisen auf das einschlägige Schrifttum, insbesondere auf die Monographie von **F a n c o n i** und Mitarbeitern wie auf diejenige von **B e s s i s**.

Die *Anämie* hat gewöhnlich makrozytären Charakter. Teilweise ist dieser durch die zahlreich vorhandenen Reticulozyten bedingt. Daneben finden sich aber besonders in den mehr chronischen Formen auch Sphärozyten. Normoblasten sind nicht unbedingt obligat. Die Reticulozyten sind dauernd erhöht. Auch die Leukozyten sind vermehrt, und es finden sich gelegentlich auch einige unreife Zellen dieser Reihe. Häufig besteht Eosinophilie. Auch Erythro-

phagozytose durch Monozyten im zirkulierenden Blut wird beobachtet. Im Knochenmark überwiegen kleine, oxyphile Erythroblasten (Rohr). Je nach der Schwere des Falles ist der Ikterus mit vorwiegend indirektem Bilirubin im Serum mehr oder weniger ausgeprägt. Die chronische Anämie vom Typus *Jack sch-Hayem* wird mindestens teilweise auf eine subakut chronisch verlaufende Form von Rhesus-Inkompatibilität bezogen.

Die Behandlung der Erythroblastosis besteht nach *Wallerstein* am besten darin, daß man das Rh-positive Blut des Neugeborenen durch Rh-negatives ersetzt (Exsanguino-Transfusionen). Die erythroblastotischen Kinder dürfen auch keine Muttermilch erhalten, da diese Antikörper enthält.

Transfusionszwischenfälle infolge Unverträglichkeit des Spenderblutes

Transfundierung von unverträglichem Blut führt häufig zu schwerwiegende Reaktionen beim Empfänger, und gelegentlich tritt der Tod sofort infolge zerebralen Störungen oder zirkulatorischen Kollapses ein. Ein ungünstiger Ausgang kann aber auch noch im Verlaufe der folgenden Tage beobachtet werden. Die ersten Zeichen der Unverträglichkeit treten häufig noch während der Transfusion auf und bestehen in heftigen Schmerzen *in der Nierengegend*, Rigor, Atemstörungen, zirkulatorischem Kollaps und Hämoglobinurie. Im Blut findet man Hämoglobinämie, Methämalbuminämie, Bilirubinämie. Dazu treten Zeichen von kleinen Blutungen oder embolischen Verschlüssen im Gehirn, Mesenterium, Endokard und im Magendarm-System. Die Haut reagiert mit urtikariellen Erscheinungen. Die Endstadien bei Patienten, die den akuten hämolytischen Schock überstehen, sind charakterisiert durch eine *renale Insuffizienz*. Man findet dabei beträchtliche Ablagerung von Hämoglobinpigment in den Tubuli. *Baker* und *Dodds* wiesen zwar darauf hin, daß Alkalinisierung des Urins die Pigmentablagerung verhindert und die Löslichkeit der Hämoglobinabbauprodukte steigert. *Gesse* und andere glauben, daß die Nierenstörungen nicht wesentlich von Pigmentablagerungen herrühren, sondern durch arterielle Spasmen und Ischämie bedingt seien. *Maegraith* und *Hovard* vertreten ebenfalls die Ansicht, daß die Nierenstörungen auf mangelnder Durchblutung der Nieren und *Gefäßspasmen* beruhen. Gestützt wird diese Ansicht auch durch das bekannte Frühsymptom des *Nierenschmerzes*, welches häufig noch während der Transfusion beobachtet wird. Man glaubt, daß die Gefäßspasmen durch das Freiwerden von eiweißartigen De-

pressorsubstanzen aus den Erythrozyten herrühren, welche arterielle Spasmen, Dilatation der Kapillaren und Blutdruckabfall herbeiführen. Zollinger hat auf Grund von Beobachtungen bei verschiedenen Fällen nachgewiesen, daß es bei der Transfusionsniere zu einer *interstitiellen Nephritis* kommt. Alle Beobachter sind sich einig, daß die gesunde Niere mit freiem Hämoglobin im Serum rasch fertig wird, dieses zunächst filtriert und wie andere Substanzen störungsfrei wieder in den Tubuli rückresorbiert, so daß es nicht zu einer Hämoglobinurie (Zollinger) kommt. Dies trifft auf jeden Fall bis zu einem Bluthämoglobinspiegel von 135 mg% zu (Gilligan und Mitarbeiter). Steigt der Plasmagehalt von Hämoglobin höher, so kommt es zur Exkretion, weil die Tubuluszellen das Hämoglobin nicht mehr verarbeiten können. Sind die Zellen mit Hämoglobin-Abbauprodukten beladen, so sinkt ihre Kapazität für weitere Rückresorption, und die Exkretionsschwelle fällt bis auf 60 mg% Hämoglobin herunter. Verschiedene Autoren, so auch Sussman, sind der Meinung, daß die unmittelbare Höhe des Plasmahämoglobinspiegels für das Ausmaß der Niereninsuffizienz maßgebend ist. Demgegenüber glaubt Zollinger, daß es nicht auf diesen Punkt ankomme, sondern auf die Schwere der gleichzeitig vorhandenen interstitiellen Nephritis. Experimentell wurde von Flink im Hundeversuch gefunden, daß es bis zum Auftreten einer unmittelbaren Tubuluschädigung bei Hb-Injektionen eines Blutspiegels von 3700 mg% bedarf, wobei ein entscheidender Unterschied zwischen alkalischer oder saurer Reaktion nicht festzustellen war. Die genannte Konzentration dürfte beim Menschen nur ganz ausnahmsweise bei perakuten Hämolysen erreicht werden, was im Sinne der Auffassung von Zollinger sprechen würde.

Auch Jeddloh hält das Hb nicht für das toxische Agens, sondern schreibt die Nierenschädigung irgendwelchen Eiweißabbauprodukten zu. Bei einem Transfusionszwischenfall mit Rh-unverträglichem Blut haben wir selbst bei kompletter vorübergehender Anurie, aber fehlender Hämoglobinurie (wie früher auch Brunner) und nur äußerst geringer Hämolyse im Blut ebenfalls den bestimmten Eindruck gewonnen, daß die Ursache des renalen Versagens in Gefäßspasmen oder einer toxischen Eiweißwirkung (eventuell zellständigen Antikörperreaktion der Tubuluszellen) zu suchen ist.

Zusammenfassend scheint heute festzustehen, daß den *Gefäßspasmen* in der Niere, die reflektorisch oder toxisch bedingt sind, für die mangelnde Nierendurchblutung und die Tubuluschädigung eine große Bedeutung zukommt. Ebenso muß die Wichtigkeit der

gleichzeitig entstehenden *interstitiellen Nephritis* anerkannt werden. In welchem Maße eine spezifische *Kaliumvergiftung*, insbesondere des Herzens, für den Tod verantwortlich ist, ist noch nicht genau abgeklärt. Die mechanische Auffassung der Tubulusverstopfung durch Hämoglobinzylinder ist verlassen. Von *Spätschäden* nach Transfusionen ist vor allem die *zerebrale Demenz* zu nennen. Einen solchen Fall hat kürzlich Walter Buel aus unserer Poliklinik publiziert, der zu gerichtlichen Auseinandersetzungen bezüglich der Haftung des Arztes geführt hat.

Unverträglichkeit gegenüber den *Untergruppen der Iso-Agglutinine* (S. 198) ist außerordentlich selten. Viel gefährlicher sind *Fehlbestimmungen* der Blutgruppen und Zwischenfälle bei schwangeren Frauen infolge Anwesenheit von *Rhesus-Antikörpern* oder deren Bildung nach mehrfachen Transfusionen. Auch kann es sehr selten wegen Antikörperbildung im MNP-System zu unerwünschten Reaktionen kommen (s. S. 199).

Abgesehen von Zwischenfällen infolge Unverträglichkeit der Blutgruppen oder des Rhesus-Systems können hämolytische Reaktionen auch bei *Universalspendern* infolge sehr hohem Agglutiningehalt vorkommen. Bei Serum- oder Plasma-Transfusionen wird deshalb vorzugsweise Serum von AB-Spendern verwendet, die keine Agglutinine enthalten. Auf besonders hämolytische Reaktionen bei Transfusionen bei Kranken, die an *Marchiafavascher Anämie* leiden, wurde bereits hingewiesen (s. S. 192). Sehr schwere Zwischenfälle kann auch die Transfusion mit *infiziertem Blut* oder Plasma hervorrufen. Leichte Verunreinigungen mit *Pseudomonas pyocyaneus* oder *Proteus vulgaris* können bereits den Tod herbeiführen. Bei Empfängern, deren Blut *Kälte-Agglutinine* enthält, ist bezüglich Transfusionen ebenfalls größte Vorsicht am Platz. Dies ist besonders darum von Bedeutung, weil Kälte-Agglutinine bei zahlreichen Tumoren, Leukämien, multiplen Myelomen, Lymphogranulomen usw. (s. Seite 210) vorkommen. Das Blut muß diesen Patienten besonders sorgfältig übertragen werden.

Treten keine schweren Zwischenfälle bei der Transfusion auf, so zeigt ein unbefriedigendes Resultat der Transfusion in bezug auf den Blutersatz trotzdem an, daß die Erythrozyten nur kurze Zeit überlebt haben und rasch abgebaut worden sind.

Die Behandlung der Transfusionszwischenfälle besteht in Verabreichung von *Exzitantien*, Adrenalin, *Antihistamin-Präparaten* und *Alkalinisierung* des Urins (s. Seite 179), wodurch die Ablagerung von Hämoglobin-Zylindern in der Niere verhindert wird. Kommt es zu Anurie, so ist unbedingt die *Dekapsulation* einzuleiten (Zollinger). Nachträgliche *kleine Transfusionen* von 200

bis 300 ccm sicher verträglichen Blutes sollen zuweilen entscheidende Besserung bringen (Gesse). Sehr gut bewähren sich *Austauschtransfusionen* in größeren Quantitäten. Auch *Lumbalanästhesie* ist empfohlen worden (Sakharian).

4. Der Einfluß von idiopathischen inkompletten Agglutininen. Die erworbene hämolytische Anämie Typus Loutit

Über das theoretisch Wichtige und den Nachweis der Antikörper siehe Seite 139. Loutit untersuchte 1946 als erster eine größere Zahl von kongenitalen und erworbenen hämolytischen Anämien mit dem Coombs-Test und fand sieben Kranke, welche eine positive Reaktion zeigten.

Die Patienten standen im Alter von 29—74 Jahren. Eine mehr oder weniger rasch einsetzende Anämie führte die Patienten zum Arzt. Perakuter Beginn des Leidens ist bis heute noch nicht beobachtet worden. Es besteht ein Subikterus mit Bilirubinerhöhung, wenn dieses steigt, kann auch Methämalbumin im Serum beobachtet werden (eigene Beobachtung) (Sturgeon). Die Milz ist etwas vergrößert. Fieber besteht meistens nicht. Die Anämie hat normochromen Charakter mit Anisozytose, leichter Makrozytose und mäßig zahlreichen Mikrosphärozyten. Gelegentlich können auch Erythroblasten sowie phagozytierende Zellen im Ausstrich gefunden werden (Dacie). Die Reticulozyten sind dauernd erhöht. Die Leukozyten sind eher vermindert und zeigen eine Linksverschiebung. In einem selbst beobachteten Falle bestand Eosinophilie. Die Thrombozyten sind normal. Die Senkungsreaktion ist enorm erhöht. Die osmotische Resistenz kann normal, kann minimal jedoch auch stark vermindert sein (eigene Beobachtung). Die Erythropoese im Knochenmark ist ausgesprochen vermehrt. Es werden dabei alle Reifungsgrade gefunden. Das lymphoide Reticulum ist ebenfalls reichlich ausgebildet. Auch im Knochenmark findet man Reticulumzellen mit Erythrozytrophagie. Leuko- und Thrombopoese sind normal. Im Urin Sterkobilinogen positiv, Bilirubin negativ.

Der Ablauf der Krankheit ist subakut bis chronisch. Es tritt nur langsame Besserung des Zustandes ein. Todesfälle sind bis heute noch nicht beobachtet worden. In 5 Fällen wurde eine Splenektomie, jedoch ohne entscheidenden Erfolg, ausgeführt. Auch im Falle von Denys und Van den Broecke hat die Splenektomie nur einen vorübergehenden Erfolg gezeigt. Abgesehen von Boorman, Dodd und Loutit wurde die Krankheit in letzter Zeit von Dacie in England, von Denys und Van den

Broucke in Belgien, von Evans, Duane, Bebrendt sowie Wagley, Shen, Gardner und Castle in USA., ferner von Neber und Damashek beschrieben. Ham, Gardner, Wagley und Shen haben einen Fall beobachtet mit hämolytischer chronischer Anämie und positivem Coombs-Test, der bereits 12 Jahre lang an der Anämie litt. Außerdem zeigte sich bei diesem Kranken positive Kälteagglutination. Wir selbst haben zusammen mit von Schulthess und Grumbach über einen Fall berichtet; seither haben wir noch 3 weitere Fälle gesehen.

Von allen Autoren liegen hinsichtlich der serologischen Befunde sich ergänzende Resultate vor. Es geht daraus hervor, daß die Glutinine zunächst im Serum anzutreffen sind, sich aber sofort an die Erythrozyten fixieren. Im akuten Stadium sind darum im Serum viele Glutinine nachweisbar, und der indirekte Coombs-Test ist positiv (siehe Seite 141). Im Verlaufe der Krankheit und in deren Besserung geht der Titer im Serum zurück. Dagegen zeigen die Erythrozyten noch sehr lange einen positiven direkten Coombs-Test. Es ist nachgewiesen worden, daß es gelingt, gesunde Erythrozyten im Patientenserum mit Glutininen aufzuladen (v. Schulthess). Dieser glaubt auch, daß die Sensibilisierung der Erythrozyten schon im Knochenmark einsetzt. Nach Beobachtungen von Wagley und Mitarbeiter scheint aber auch in der Milz der Titer der Glutinine erhöht zu werden. Im Gegensatz zur Erythroblastosis foetalis bei Rhesus-Konstellation, wo Antigen-Antikörper-Reaktionen im Gewebe, z. B. im Gehirn, in der Leber, in der Plazenta sichergestellt sind, glauben Denys und Vanden Broucke annehmen zu können, daß sich die *Antigen-Antikörper-Reaktion bei der Loutitschen Anämie auf die Erythrozytenmembran beschränkt. Was bedingt nun die Hämolyse bei der Loutitschen Anämie?* Einerseits muß daran gedacht werden, daß in vivo, im Gegensatz zu in vitro, doch eine *intravasale Agglutination* eintritt, indem das Plasma nicht durch Kochsalzlösung verdünnt wird. Die Agglutination bewirkt zudem eine stark erhöhte mechanische *Vulnerabilität* der roten Blutkörperchen. Andererseits treten die globulinartigen Antikörper in eine Beziehung zur Erythrozytenmembran, welche eine *Umwandlung zum Sphärozyten* herbeiführt. Mit andern Worten, die blockierenden Antikörper wirken genau wie toxische *Hämolysine*.

Entsprechend der Tatsache, daß die unvollständigen Antikörper vom Serum aus an die Erythrozyten herantreten, ist die Überlebensdauer von transfundierten Erythrozyten bei der Loutitschen Anämie eine sehr kurze, und die *Erfolge der Transfusion* sind schlecht (Dacie). Trotzdem wird man um Transfusionen

häufig nicht herunkommen. Denys und Van den Broucke haben festgestellt, daß in Frage kommende Spender bei im übrigen guter Gruppenverträglichkeit in ihren Erythrozyten eine ganz verschiedene Aufladefähigkeit für die Antikörper des Patienten zeigen.

Alle Autoren, die sich experimentell mit der Krankheit befaßt haben, sind sich darüber einig, daß die aufgefundenen Glutinine mit dem Rhesus-System nichts zu tun haben und daß sie anderweitigen Ursprungs sein müssen. Auch ein Zusammenhang mit den Kälteagglutininen besteht nicht, indem die Reaktion in der Kälte genau so verläuft wie in der Wärme (v. Schulhess). Nur bei sehr hohen Glutinin-Titern und entsprechend akutem klinischem Verlauf konnte in vitro Hämolyse nachgewiesen werden (Dacie und eigene Beobachtung). Ob und inwieweit das Komplement mit seinen Titterschwankungen oder das physiologisch vorhandene X-Protein oder gar das von Loutit vorgeschlagene Cohämolysin bei der Pathogenese der Krankheit beteiligt sind, ist zur Zeit noch unklar.

Die *Diagnose* der Krankheit läßt sich aus dem positiven Ausfall des Coombs-Testes stellen (s. S. 141). Dieser kann entweder an den Patienten-Erythrozyten (direkter Test) oder am Serum (indirekter Test) ausgeführt werden. Im übrigen zeigen sich, wie oben ausgeführt, alle Zeichen eines hämolytischen Prozesses. Die osmotische Resistenz kann normal, sie kann jedoch auch vermindert sein. Die osmotische und mechanische Inkubationsresistenz sind deutlich vermindert. Gelegentlich ist gleichzeitige Anwesenheit von Kälteagglutininen gefunden worden (Dacie).

Ätiologie: Während man vor drei Jahren noch die Auffassung hatte, daß der Coombs-Test für die erworbene hämolytische Anämie Typus Loutit spezifisch sei, mehren sich heute die Stimmen, welche seine absolute Spezifität in Frage stellen (siehe Seite 142). Heterospezifische Immunisierungen im ABO-, MN- und Rh-System sind jedoch im einzelnen Fall anamnestisch leicht erfaßbar, positive Coombs-Tests sind bei konstitutionellem hämolytischem Ikterus und symptomatischen Hämolysen nur schwach positiv, und es bleibt als klinische Einheit vorläufig unbedingt die hämolytische Anämie Typ Loutit bestehen.

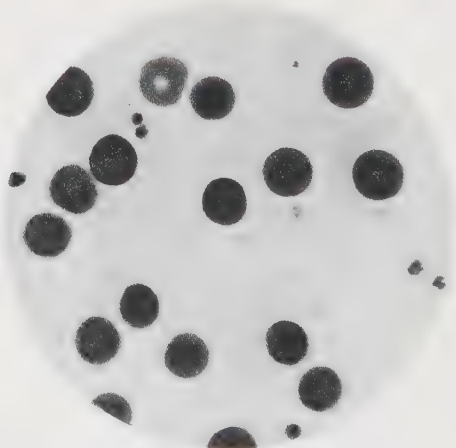
Behandlung: Bis jetzt ist nur eine symptomatische Behandlung bekannt geworden. *Kleine Bluttransfusionen* sind indiziert, wobei nach Denys und Van den Broucke möglichst solche Spender zu bevorzugen sind, deren Erythrozyten sich nur wenig aufladen lassen. Dem transfundierten Plasma wird von diesen Autoren übrigens noch eine spezielle antihämolytische Eigenschaft zugeschrie-

ben. Die *Splenektomie* kommt nur in besonders kritischen Stadien in Frage, da eine Heilung der Krankheit durch diese Operation nicht erzielt wird. Wohl aber werden zusätzliche hämolytische Prozesse wie Lysolezithinwirkung abgebremsst, und der besonders hohe Titer von Conglutinin in der Milz läßt sich durch die Entfernung des Organs reduzieren. Ist eine Splenektomie nicht möglich, so wirkt Röntgenbestrahlung der Milz günstiger als beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus. Von Leber- und Eisenpräparaten ist keine entscheidende Besserung zu erwarten.

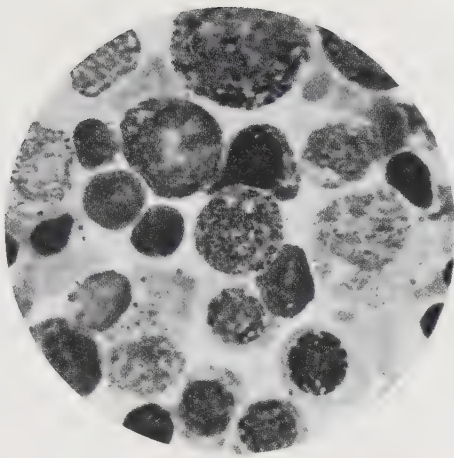
Prognose: Todesfälle sind, mit Ausnahme eines von uns beobachteten 70jährigen Kranken, der mit einem Hb von 50% zu Hause an einem Sekundenherztod bei gleichzeitiger Koronarsklerose (keine Autopsie) verschied, bis heute nicht beobachtet worden, jedoch kann die Anämie so ausgesprochen werden und übertragenes Blut so rasch wieder abgebaut werden, daß die Milzexstirpation als einziges, wenigstens vorübergehend wirksames Mittel anzuwenden ist.

Wir selbst haben bis heute vier Fälle von *Loutit-Anämie* gesehen; wir referieren hier den Fall, den wir Herrn Prof. R o h r verdanken:

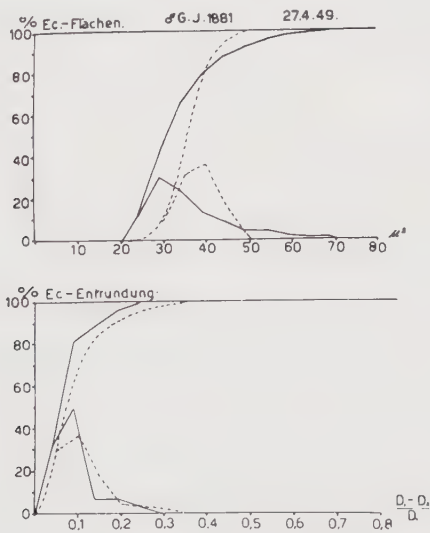
M. A., 84jährige ♀: In der Familie keine hämolytischen Krankheiten aufzufinden. Pat. selbst war früher immer gesund. Wegen Schlafstörungen nahm sie häufig etwas Schlafmittel ein. Blutarm war sie früher nicht. Ende März 1947 erstmals Gehörstörungen. Atemnot, Gelbsucht und Anämie. Es erfolgte Hospitalisierung durch Prof. R o h r. Am 21.5.1947: Deutlicher Subikterus, kein Fieber, Milz überragte den Rippenbogen handbreit, war von mittlerer Konsistenz.



G. J., 1881, ♂. Hämolytische Anämie, Typus Loutit. Blutbild vom 30. 3. 1949. Vergrößerung 680fach. Gute Hämoglobinfüllung der Erythrozyten. Mikro-, Makro- und Anisozytose.



Sternalausstrich desselben Falles. Enorme Vermehrung der Erythropoese sowohl von Makroblasten als auch der Normoblasten.



Kurve desselben Falles. Oben: Variations- und Summationskurven von Erythrozytenflächen. Unten: Variations- und Summationskurven der Erythrozytenentrundung = $\frac{(D_2 - D_1)}{D_1}$ (nach Lieberherr).

Man erkennt deutlich die Vermehrung der kleinen und der großen Formen sowie eine übernormale Rundung der Erythrozyten.

- - - - - = Normal-Kurve.
- = Patienten-Kurve.

Übriger Status o.B. Blutbild: normochrome Anämie, Hämoglobin 43%, Erythrozyten 2,1 Millionen, Farbe-Index 1,0, Reticulozyten 157%. Ausgesprochene Anisozytose mit leichter Makrozytose (Pseudomakrozytose), wenig zahlreiche Sphärozyten, 4500 Leukozyten, 74,5% Neutrophile, 30% Stabkernige, 6% Eosinophile, 1% Basophile, 5% Monozyten, Thrombozyten normal. Senkungsreaktion 58/61 mm in der 1., bzw. 2. Stunde nach Westergreen. Typische Schleier-senkung. Serum-Bilirubin indirekt 5,6 mg%, Serumeisen 110 γ%. Osmotische Resistenz am 4. 6. 1947: 0,68—0,48. Am 7. 6. 1947 andernorts ausgeführt 0,56 bis 0,42. Sternalpunktat: stark hyperplastisches Mark mit überwiegend Erythroblasten in großen Nestern. Diese zeigen alle Reifungsgrade. Neben kleinen Formen auch ziemlich reichlich Proerythroblasten, lymphoides Reticulum. Deutliche Erythrozytrophagie, z. T. auch pyknotische Kerne phagozytiert. Leuko- und Thrombopoese normal. Blutgruppe O, Rh. negativ, Kälteagglutination bis 1 : 16 (negativ). Wärmeresistenz negativ, Prothrombinkonzentration 70%. Urin dunkel, Eiweiß, Zucker negativ, Urobilin negativ, Urobilinogen positiv, Indikan positiv, Bilirubin negativ. Die serologische Untersuchung nach Coombs ergab am 7. 6. 1947 eine makroskopische Agglutination der Patienten-Erythrozyten bis 1 : 64 und eine mikroskopisch sichtbare bis 1 : 256; eine Hämolyse in den Röhrchen war nicht sichtbar. Der indirekte Coombs-Test mit Serum der Patientin war ebenfalls positiv. Diese Reaktionen waren jedoch schon nach 2 Wochen negativ, hingegen blieb die Agglutination der Erythrozyten über ein halbes Jahr positiv. Klinikaufenthalt vom 21. 5. bis 18. 6. 1947. Die Patientin erhielt 3 Bluttransfusionen, zu Hause ambulant später weitere 3. Erfreuliche Erholung, Verkleinerung der Milz, Normalisierung des Blutbefundes. Im Oktober 1947 noch 3,3 Millionen Erythrozyten, Hämoglobin 79%, Reticulozyten 47%, osmotische Resistenz betrug immer noch 0,56—0,44. Serumbilirubin 1,69 mg%. Seither hat sich der Zustand der Patientin langsam, aber stetig weiter gebessert.

5. Kälteagglutinine

Durch die Publikation von Peterson, Ham, Finland und Turner ist 1943 bekannt geworden, daß bei *Virus-Pneumonien* Kälteagglutinine aufgefunden werden können. Häufig fanden sich diese besonders bei mit *Sulfonamid-Präparaten* behandelten Kranken; auf welchen Bedingungen diese Kombination beruht, ist auch heute noch nicht geklärt. Schon 1943 beschrieb auch Dameshek 3 Fälle mit Hämolyse durch Kälteagglutinine, welche das Bild eines akuten Infektes zeigten und bei denen gleichzeitig Sulfodiazin und Sulfothiazol gegeben worden war. Im Blut konnten hohe Titer von Kälte-hämagglutininen beobachtet werden. In 2 Fällen bestand sichere Virus-Pneumonie. Im 3. Fall handelte es sich um eine infektiöse Mononukleose. 1945 stellte Finland, Peterson, Allen, Samper und Barnes 200 Fälle von atypischer Virus-pneumonie zusammen und fanden, daß in 11 Fällen gleichzeitig eine *hämolytische Anämie* beobachtet wurde. Diese trat gewöhnlich dann ein, wenn besonders hohe Titer von Kälteagglutininen vorkamen und war anscheinend unabhängig von Sulfonamidverabreichung. Außerdem fiel auf, daß in diesen Fällen die kritische Temperatur (d. h. die Temperatur, bei der Kälteagglutination eintritt) relativ hoch war, so daß sie auch bei Körperwärme

auftreten konnte. Besonders mit der Frage der Hämolyse durch Kälteagglutinine haben sich noch Stats und Wassermann befaßt. Lubinski und Goldbloom haben einen Fall publiziert, der ad exitum kam und bei dem die Kälteagglutinine bis zur Körpertemperatur hinauf aktiv waren. Über einen ähnlichen Fall einer 71jährigen Frau berichteten Renner und McShane:

Anläßlich einer Infektion kam es zu einem akuten Hämoglobinabfall auf 25%, verbunden mit Leukozytose. Die Milz war stark vergrößert, deutlicher Ikterus. Die Patientin kam unter den Zeichen der Kreislauf-Insuffizienz ad exitum. Die kleinen Gefäße waren durch Thromben aus konglomerierten Erythrozyten verstopft. Im Knochenmark war die Erythropoese stark vermehrt.

Einen besonders akut verlaufenden Fall schilderte Currie:

Es handelte sich um einen 37jährigen Ingenieur, der morgens auf dem Gang zur Arbeit aus voller Gesundheit heraus kollabierte. Pat. war einen Moment lang bewußtlos. Man fand eine Gelbsucht, die in den nächsten Tagen zunahm. Ebenso trat Hämoglobinurie auf, sofort Temperaturanstieg. Milz palpabel. Im Blut Hämoglobin 15%, Erythrozyten 900 000. Leukozyten 25 000. Thrombozyten 300 000. Wassermann-Reaktion negativ. Im Blutausschrieb viele Normoblasten, Erythroblasten, einzelne Myelozyten und Prämyelozyten. Deutliche Mikrosphärozytose. Im Sternalmark ausgesprochene erythroblastische Reaktion. Die Untersuchung ergab das Vorhandensein von Kälteagglutininen in hohem Titer. Auch Hämolyse konnten nachgewiesen werden, jedoch waren diese von der Anwesenheit von Komplement abhängig. Die serologischen Veränderungen verschwanden mit der Gesundung des Patienten. Diese erfolgte sehr rasch nach einer Bluttransfusion.

In der Schweiz beschrieb Hegglin 1946 den ersten einschlägigen Fall. Der Hämoglobingehalt fiel hier in wenigen Tagen um ca. 30% ab. Gleichzeitig stiegen die Reticulozyten auf 52% an. Die Erythrozyten selbst hatten mikrozytären Charakter. Die osmotische Resistenz war mit 0,75—0,20 deutlich vermindert. 3 Wochen später war sie wieder vollständig normalisiert. Der Kälteagglutinations-Titer betrug maximal 1 : 64 000.

Das *klinische Krankheitsbild* zeichnet sich durch eine besonders starke *Zyanose* aus, wobei die der Außentemperatur ausgesetzten Körperstellen bevorzugt werden. Sie tritt vor allem bei kühler Witterung in Erscheinung und verschwindet nach Erwärmung der Haut rasch wieder. Von dieser tiefblauen Zyanose sind hauptsächlich die Ohren und die Nasenspitze betroffen. Die Finger und Zehen können sogar *Raynaud-artig* verändert werden. Kennzeichnend für das Syndrom ist, daß es gewöhnlich nach einigen Wochen wieder vollständig verschwindet.

Die Hämolyse bei der Affektion wird dadurch erklärt, daß die mechanische Lädierbarkeit der zusammengeballten Erythrozyten vergrößert ist, daß die Endopause in der Milz und im übrigen RES sich verlängert und daß dadurch die Erythrozyten der *Lyssolezithinwirkung* in verstärktem Maße ausgesetzt sind (Damashek). Dazu kommt aber, daß auch bei geringgradigem Gehalt von K. A. die *Erythrozytenmembran* durch die Anwesenheit der Agglutinine *geschädigt wird*, ohne daß überhaupt schon eine Agglutination stattfindet. So fanden wir bei einem Fall mit einem Titer von 1 : 128

und einer Amplitude bis um 10° bei Zimmertemperatur eine erniedrigte osmotische (0,58) und mechanische Inkubationsresistenz (4,1%), währenddem die Sofortuntersuchung normale Werte zeigte. Im allgemeinen bedingen Kälteagglutinine erst dann klinisch eine Hämolyse, wenn der Agglutinationstiter 1 : 3000 übersteigt (Statts und Bullo w a). Außerdem verbreitet sich die *Wärmeamplitude*, d. h. die Agglutination der Erythrozyten tritt nicht nur bei ausgesprochener Kälte ($0-5^{\circ}\text{C}$), sondern auch bei Temperaturen bis zu 37°C ein. Die Agglutinationskraft nimmt mit zunehmender Temperatur bei ein und demselben Agglutinin aber ab (John s s o n). Geht die Wärmeamplitude bis zur Körpertemperatur, so spricht man auch von *Autoagglutininen*, doch halten viele Serologen eine prinzipielle Abgrenzung nicht für richtig. Von Wiener wird übrigens vermutet, daß neben vollwertigen Antikörpern auch blockierende oder *inkomplette Kälteagglutinine* vorkommen können, welche die Agglutination in vivo verzögern und damit überhaupt gestatten, daß die Kranken noch lebensfähig sind. Nur bei besonders hohem Titer wirkt noch ein *Hämolysin* mit, welches aber nur bei Anwesenheit von *thermolabilem Komplement* aktiv ist (Currie, Heilmeyer).

Die meisten Kälteagglutinine reagieren unspezifisch, d. h. sie verbinden sich mit jedem anwesenden Erythrozyten. *Spezifische Kälteagglutinine*, die nur auf spezielle Gruppen oder Untergruppen reagieren, sind ebenfalls bekannt, aber sehr selten. Die bekanntesten betreffen A_1 - und A_1B -Zellen, sowie Anti-O; spontane Kälteagglutinine für MN und P sind als selten ebenfalls beschrieben worden.

Die ersten Mitteilungen über die klinische Bedeutung der Kälteagglutinine bei Hämolysen beziehen sich durchwegs auf akute Krankheiten. Sie wurden bei *Viruspneumonien* gefunden. Später führte man auch die Anämien der *Mononucleosis infectiosa* auf Kälteagglutinine zurück (Ellis). Auch bei *Hepatitis epidemica* kommen gelegentlich Kälteagglutinine zur Beobachtung, die für begleitende Anämien verantwortlich sind. Zu betonen ist aber, daß bei verschiedenen *Anämien* (Perniciosa, Leukämien) Kälteagglutinine im Titer bis zu 1 : 512 usw. gefunden werden. Die Anämie kann in diesen Fällen selbstverständlich nicht als hämolytisch bedingt betrachtet werden, da die bezüglichen Titer zu tief sind.

Abgesehen von diesen akuten Prozessen kommen Hämolysen jedoch auch im Verlaufe von *chronischen Krankheiten* durch Kälteagglutinine häufig vor.

Whittle, Lyell und Gotman berichten über einen Kranken, der 5 Jahre lang wegen Anämie beobachtet wurde und während 2 Jahren Anfälle von

Zyanose und Taubheitsgefühl in den Händen bei Exposition gegen Kälte zeigte. Im Serum konnten außerordentlich hohe Titer von Kälteagglutininen gefunden werden. Im Blutbild fand sich eine persistierende makrozytäre Anämie mit Retikulozytose und Thrombozytose. Im Knochenmark normoblastische Hyperplasie. Der Agglutinin-Titer betrug 1 : 2 Millionen, die mechanische Resistenz wurde stark herabgesetzt gefunden. Unter dem Kapillar-Mikroskop gelang es *in vivo*, die Fragilität der Erythrozyten zu verfolgen. Eine spezielle Ursache für die Affektion konnte nicht gefunden werden, so daß ein selbständiges Krankheitsbild angenommen wurde.

Bei chronischen Krankheiten, wie bei *Karzinom*, *Lymphogranulom*, *multiplem Myelom*, *Leukämie*, kann, wie wir uns selbst vielfach überzeugen konnten, ein hoher Kälteagglutinin-Titer gefunden werden. Durch die erhöhte Traumatisierbarkeit der Erythrozyten wird die diese Krankheiten begleitende Anämie wenigstens teilweise als hämolytisch betrachtet werden dürfen. Die Kälteagglutinine sind hier insofern von Bedeutung, als sie häufig die Vornahme von *Bluttransfusionen* erschweren. Die Antikörper können dabei auch die Spender-Erythrozyten befallen und eine rasche Hämolyse, eventuell Transfusionszwischenfälle, herbeiführen.

Das *klinische Bild* der Hämolyse durch Kälteagglutinin kann somit ein recht verschiedenartiges sein. Die Anämie kann *perakut* einsetzen. Sie kann einen *akuten* oder einen *subakut* verlaufenden Infekt begleiten. Sie kann aber auch *chronisch* sein und über Jahre als idiopathisches Leiden imponieren. Andererseits kann sie schwere Blutkrankheiten andern Ursprungs begleiten und nur *sekundär* von Bedeutung sein.

Hegglin hat darauf hingewiesen, daß mindestens ein Teil der als Lederer-Brill bekannten, akuten erworbenen hämolytischen Anämien auf die Einwirkung von Kälteagglutininen zurückzuführen sei. Wir können uns dieser Ansicht nur anschließen.

Die *Diagnose* der Krankheit stützt sich auf den *Nachweis der Kälteagglutinine* (s. Seite 136). Diese müssen in einem Titer von *mindestens 1 : 3000* vorhanden sein, um eine Hämolyse herbeiführen zu können. Vermutet wird die Anwesenheit von Kälteagglutininen bei Zyanose des Kranken, die sich besonders auf die Extremitäten, die Ohren und die Nase konzentriert, und die Angaben, daß die Zyanose besonders in der Kälte auftritt. *Hämoglobinurie* kann in schwereren Fällen beobachtet werden. Die *Anämie* ist meist normochrom und kann hohe Ausmaße erreichen (Hämoglobinabfall bis 15%). Es besteht Aniso- und Mikrosphärozytose. Auch Makrozytose kann vorherrschen, so daß das Bild der Anämie nach Dyke-Young hervortritt (siehe Seite 217). Die *Milz* ist im akuten Schub deutlich vergrößert, die *osmotische Resistenz* ist meistens minimal vermindert. Die *mechanische Resistenz* der Erythrozyten ist herabgesetzt. Der Wärmeresistenz-Test ist negativ,

Donath-Landsteiner-Reaktion ebenfalls negativ. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, daß Kälteagglutinine gelegentlich auch bei paroxysmaler Hämoglobinurie, also zusammen mit einer positiven Donath-Landsteiner-Reaktion beobachtet werden (Ellis und Mitarbeiter). Inkomplette Agglutinine sind in der Regel, mit Ausnahme eines Falles von Wiener, nicht auffindbar. Es muß aber auch darauf hingewiesen werden, daß in seltenen Fällen von Louttit-Anämien leicht erhöhte Titer von Kälteagglutininen gefunden werden (s. Seite 205). Die Kranken zeigen im übrigen alle Symptome einer hämolytischen Anämie, je nach dem Grade derselben erhöhte Reticulozytenwerte, Bilirubinämie (indirekter Typus), Urobilinogenurie und vermehrte Regeneration im Knochenmark.

Die *Bedeutung der Kälteagglutinine* an sich ist unumstritten. Während man früher dazu neigte, ihnen Antigencharakter beizumessen, müssen wir heute erkennen, daß dem nicht unbedingt so ist. Die Kälteagglutinine sind unspezifisch, sie kommen auch beim Normalen bis zu einem gewissen Titer vor und vermehren sich durch verschiedene pathologische Reize, was alles Momente sind, die *gegen ihre Antikörpersnatur sprechen* (Lippelt u. Nogalski). Sie werden heute ähnlich der Blutsenkungsreaktion als Ausdruck einer physikalisch-chemischen Strukturänderung (Vermehrung der Euglobuline) gewertet, die auf bestimmte Reize auf das RES erfolgt.

Die *Behandlung* ist symptomatisch. Beim Typus der Lederer-Anämie ist bekannt, daß schon eine einzige *Bluttransfusion* das Krankheitsbild vollständig sanieren kann. Dabei ist natürlich besonders darauf zu achten, daß die Spender-Erythrozyten nicht agglutiniert werden. In besonders foudroyant verlaufenden Fällen ist die Splenektomie angezeigt. Nach gelungener Operation tritt baldige Heilung ein. Ist die Hämolyse durch Kälteagglutinine nur symptomatisch und eine Folge eines Grundleidens, so ist selbstverständlich dieses zu behandeln.

Die *Prognose* der Krankheit ist im allgemeinen gut. Über typisch verlaufende Fälle haben wir oben berichtet. Über den Ausgang von idiopathischen chronischen hämolytischen Zuständen wissen wir nichts Bestimmtes. Bei symptomatischen Prozessen wird die Prognose durch das Grundleiden bestimmt.

6. Agglutination durch verunreinigende Bakterien (Thomsen-Phänomen)

Siehe Seite 138.

7. Agglutination durch Phytotoxine

Als solche sind bekannt: Abrin, Ricin und Krotin. Besonders gut untersucht ist *Concanavalin A*, das aus einer Leguminosenart, der *Canvalia ensiformis*, gewonnen wird, und dem die Fähigkeit zukommt, Erythrozyten zu agglutinieren. Klinisch ist das Phänomen nicht von Bedeutung, jedoch haben *Damashak* und *Miller* die Substanz experimentell geprüft und festgestellt, daß durch Stase der agglutinierten Zellen die osmotische Resistenz nur ganz leicht vermindert wurde, dagegen zeigte sich eine sehr starke Verringerung der mechanischen Resistenz und eine Zunahme von Sphärozyten.

8. Agglutination durch Fluß- und Gerbsäure

Wurde auf Seite 196 besprochen. Die Wirkung auf die roten Blutkörperchen ist dieselbe wie bei *Concanavalin A*, mit dem Unterschied jedoch, daß bei Zugabe von Komplement sofort Hämolyse erfolgt, weshalb der Stoff unter den komplexen Hämolsinen einzureihen ist.

Bemerkungen zur bisherigen üblichen deskriptiven Einteilung der erworbenen hämolytischen Anämien

Schon zwei Jahre vor der klassischen Erstbeschreibung des konstitutionellen hämolytischen Ikterus durch *Minkowski* berichtete *Hayem's* Schüler *Lévy* über einen Fall, der weder vererbt noch angeboren war. Diese Krankheit wurde später als Typus «*Widal-Hayem*» (*erworbene hämolytische Anämie*) der konstitutionellen Anämie Typ *Chauffard-Minkowski* gegenübergestellt. Besonders *Widal*, *Abrami* und *Brulé*, aber auch *Chauffard* haben sich um die Beschreibung dieses Typs verdient gemacht. Sie glaubten, im Serum der Kranken sogar ein *Isohämolysin* demonstriert zu haben. Die Krankheit wurde darum auch *Hämolysin-Ikterus* genannt. Die damals angewandten serologischen Methoden sind mit den heutigen uns zur Verfügung stehenden Mitteln nicht mehr vergleichbar; denken wir nur daran, daß die Blutgruppen-Forschung noch in ihren Anfängen steckte. Wir können somit heute nicht mehr beurteilen, ob die französischen Autoren zu jener Zeit tatsächlich ein Hämolysin gefunden haben, so wie wir es heute für gewisse Formen von hämolytischen Anämien als bewiesen annehmen.

Die Kliniker des deutschen Sprachgebietes, insbesondere *Gänsslen* und *Nägeli*, haben die Möglichkeit eines «Hämo-

lysin-Ikterus» während Jahren entschieden abgelehnt, da sie die Auffassung vertraten, daß die Mikrosphärozyten der klassischen hämolytischen konstitutionellen Anämie nur durch Vererbung entstehen können und eine Bildung durch Hämolsine undenkbar sei. Durch die Untersuchungen von D a m a s h e k und S c h w a r t z im Jahre 1938 wurde diese Auffassung als unhaltbar erkannt, *indem es gelang, experimentell Mikrosphärozyten zu erzeugen*. Soweit wir die von den französischen Autoren beschriebenen Fälle retrospektiv noch beurteilen können, sind sie nach der ätiologischen Einteilung, wie wir sie in dieser Monographie anwenden, teilweise der Anämie L o u t i t (d. h. durch Glutinine bedingt), teilweise der Kälteagglutininanämie und dem Favismus zuzuteilen. Zu den letzteren dürften hauptsächlich diejenigen Formen gehören, welche akuten Verlauf genommen haben.

1925 beschrieb dann L e d e r e r eine perakut verlaufende, das Bild einer Infektion bietende hämolytische Anämie, die wunderbarerweise durch eine einzige Bluttransfusion geheilt werden konnte. Seither sind immer wieder und recht zahlreich einzelne Fälle dieses Krankheitsbildes auch in Europa beschrieben worden, das unter dem Namen L e d e r e r - Anämie in die Literatur eingegangen ist.

Der Beginn des Leidens ist meist foudroyant: plötzliche Schwäche, Übelsein, Kopfweg, Unruhe. Erregbarkeit, Schmerzen im Rücken und in den Extremitäten sowie Übelkeit bilden den Anfang. Gastrointestinal-Symptome können dazutreten und eine akute Appendizitis vortäuschen. Appetitverlust, Übelkeit, Durchfälle, Erbrechen und schwere Bauchschmerzen sind nicht selten. Bald folgt Anämie und Gelbsucht. Diese ist um so ausgesprochener, je größer der Blutabbau ist. Die Hämolyse kann so stark sein, daß Hämoglobinurie auftritt. Je nach der Höhe derselben kommt es auch zu Methämalbuminämie. Bei Nierenstörung treten Ödeme auf. Zeichen von hämorrhagischer Diathese wie Nasenbluten, Purpura und Hämaturie, sowie Blutungen am Augenhintergrund werden in seltenen Fällen beobachtet. Der Patient kann sogar komatös werden. Kleine Thrombosen sind nicht selten. Die Leber ist in einem Drittel, die Milz in ungefähr der Hälfte der Fälle vergrößert. Die Anämie kann sehr schwer sein und hat gewöhnlich normozytären bis makrozytären Charakter, aber auch Mikrosphärozyten sind nicht selten. Im Knochenmark finden sich alle Zeichen der Blutregeneration. Die osmotische Resistenz ist normal, oft aber auch vermindert. Bei sehr akutem Verlauf beobachtet man *Leukozytose bis zu 132 000*. Zuweilen findet sich auch eine *Myeloblastenauschwemmung*. Auch *Erythrophagozytose* wird gelegentlich im zirkulierenden Blut beobachtet (H a r g a v e s). Bei weniger akutem Verlauf tritt keine Leukozytose ein. Oft besteht auch Leukopenie (D a m a s h e k und S c h w a r t z). Die Thrombozyten können normal bis leicht vermindert sein. Bei sehr raschem Hämoglobinabbau treten im Urin neben Hämoglobin auch Eiweiß und granulierte Zylinder auf.

Zur Behandlung werden Bluttransfusionen empfohlen, die oft wunderbar wirken, so daß man bereits angenommen hat, daß das Blut des Spenders anti-hämolytische Substanzen enthalte (G r e e n w a l d). Gibt man Transfusionen, so muß man speziell darauf achten, daß das Blut des Spenders nicht agglutiniert wird. Splenektomie soll nur in dringenden Fällen bei ganz schlechtem Verlauf ausgeführt werden; sie ist in 20 von 23% nach D a m a s h e k und S c h w a r t z

erfolgreich. Im übrigen wird angegeben, daß das Leiden tödlich sein kann, wenn die Transfusionen nicht sofort ausgeführt werden.

Mit Hegglin sind wir entschieden der Auffassung, daß ein Teil dieser Lederer-Anämien bei uns durch Kälteagglutinine bedingt ist. Unserer Ansicht nach rechtfertigt es sich heute nicht mehr, die Lederer-Anämie als ein selbständiges Krankheitsbild aufzuführen. Es handelt sich um eine bestimmte Verlaufsform einer hämolytischen Anämie, deren Ätiologie verschieden sein kann und wo bereits nachgewiesen ist, daß zum mindesten ein Teil der Krankheitsfälle durch Kälteagglutinine bedingt ist. In Italien und USA hat man dasselbe Bild jetzt auch bei Favismus gesehen; Gasser beschrieb einen Fall nach Transfusion von Plasma der Gruppe O und Frandsen einen solchen bei Knochenmarkskarzinose.

Die makrozytäre hämolytische erworbene Anämie mit verminderter osmotischer Resistenz, Typus Dyke-Young

1938 haben Dyke und Young 6 Fälle von subakuten bis chronischen, über Jahre beobachteten hämolytischen Anämien beschrieben.

Alle zeigten folgende Befunde:

1. Anämie mit Bilirubinämie, bedingt durch indirektes Bilirubin. 2. Verminderte osmotische Resistenz. 3. Leicht hyperchrome Anämie mit eher vergrößertem Erythrozytendurchmesser. 4. Protrahierter Verlauf der Krankheit mit Remissionen und Rückfällen. 5. Abnorme Aktivität des hämatopoetischen Systems mit kernhaltigen Erythrozyten, Reticulozyten im Ausstrich und Hyperplasie des Knochenmarks. 6. Mäßige Milzvergrößerung mit endothelialer Proliferation und Phagozytose der Erythrozyten.

Die Makrozytose erlaubt, das Leiden bereits im Mikroskop vom klassischen konstitutionellen Typus zu unterscheiden. Abgesehen davon verliefen aber auch die Untersuchungen auf familiäres Vorkommen vollständig negativ. Therapeutisch erwies sich die Milzexstirpation als nicht unbedingt nützlich. Durch Veröffentlichungen von Dyke und Young wurde die Kenntnis der Krankheit stark gefördert. Derartige Anämien waren aber schon vorher bekannt. Wir erinnern an die Beschreibungen von O'Donoghue und Witts 1932, Davidsohn 1932 und Lovibond 1935 sowie von Kremer und Mason 1936.

In neuerer Zeit sind ähnliche Fälle wieder von Dacie und Lüdin, Tenberg und Nota beschrieben worden. Bei der Durchsicht unserer Krankengeschichten konnten wir bei unklaren

erworbenen hämolytischen Anämien 3 Fälle in diese Kategorie einreihen. Die Autoren selbst diskutieren einen Zusammenhang mit der von Wilkinson beschriebenen *achrestischen Anämie*. Wintrobe weist darauf hin, daß Makrozytenbildung bei Hämolyse besonders dann eintritt, *wenn zugleich eine Leberschädigung vorliegt*, was mit unserer eigenen Erfahrung durchaus übereinstimmt.

In einer neueren Arbeit konnte Fisher unter 8 Fällen von makrozytärer hämolytischer Anämie in einem Fall ein *Autohämölysin* feststellen, das noch bei 37° C wirksam war. Außerdem fanden sich auch *Kälteagglutinine* von hohem Titer bei dem Kranken. Dacie beschrieb kürzlich einen typischen Fall mit blockierenden Antikörpern, d. h. *positivem Coombs-Test*. Der Fall ist also der *Loutitschen Anämie* zuzurechnen. Heilmeyer ist der Meinung, daß ein Teil der hämolytischen makrozytären *Schwangerschafts-Anämien* ebenfalls dem Typus Dyke-Young zuzurechnen sind.

Wenn schon die verschiedenen makrozytären, hämolytischen Anämien morphologisch miteinander Ähnlichkeit haben, so ist die *Ätiologie* zweifellos eine ganz *verschiedene*. Die Makrozytose kann verschiedener Herkunft sein. Es kann sich um *Pseudomakrozyten* (Reticulozyten) handeln. Sie kann aber auch durch eine zusätzliche *Leberschädigung* bedingt sein. Ist das makrozytäre Bild jedoch nicht durch Reticulozyten und durch hepatogene makroplane Zellen bedingt, so sind die Makrozyten als *Makrosphärozyten* anzusprechen. Es handelt sich dabei genau wie bei den Mikrosphärozyten der konstitutionellen hämolytischen Anämie um prolytische Zellen, d. h. um solche, die unmittelbar vor der Hämolyse stehen. Diese unterscheiden sich von den Mikrosphärozyten dadurch, daß sie aus bestimmten Gründen, die entweder im Erythrozyten selbst liegen können oder durch das umgebende Milieu bedingt sind, stärker quellen, bis das kritische Volumen erreicht ist, und die Hämolyse tatsächlich einsetzt (s. Seite 67).

Im Hinblick auf diese Ausführungen würden wir vorschlagen, immer dann auf den Ausdruck makrozytäre hämolytische Anämie Typus Dyke-Young zu verzichten, wenn eine anderweitige sichere Ätiologie der Krankheit festgestellt werden kann. Dies ist zum Teil heute schon möglich, und wir zweifeln nicht daran, daß in Zukunft noch weitere Ursachen gefunden werden.

D. Kongenitale Störungen im Aufbau der Erythrozyten

1. Familiäres Auftreten

a) Der konstitutionelle hämolytische Ikterus

Synonyma: kongenitaler hämolytischer Ikterus, konstitutionelle hämolytische Anämie, kongenitale Mikrosphärozytose, Kugelzellen-Anämie.

Historisches: Bei dem Leiden handelt es sich um jene hämolytische Anämie, die zuerst als solche erkannt worden ist. Sie wurde von Minkowski im Jahre 1900 genau beschrieben, Chauffard entdeckte im Jahre 1907 die verminderte osmotische Resistenz der Erythrozyten und das Vorhandensein von zahlreichen Reticulozyten. Aus diesem Grunde wird die Krankheit meistens nach Minkowski-Chauffard benannt. Nach Heilmeyer liegen aber die ersten Beschreibungen der Krankheit viel weiter zurück. So war es bereits Murchison, der 1877 das Leiden bei 2 Brüdern beschrieb, und Wilson und Stanley publizierten 1890 6 Fälle in 3 Generationen. 1915 beschrieb Gaensslen eine Anzahl von Symptomen, die die Krankheit obligat begleiten und schuf damit den Begriff der «*hämolytischen Konstitution*». 1918 erkannten Alder und Naegeli, daß die bereits von Chauffard festgestellten Mikrozyten ein besonders großes Volumen aufwiesen und benannten sie Mikrosphärozyten oder Kugelzellen.

Definition: Die Krankheit ist chronisch und familiär. Sie verläuft mit hämolytischen Krisen, wobei die im peripheren Blut vorhandenen Reticulozyten aber meist dauernd erhöht sind. Im Blutbild findet sich Mikrosphärozytose, verminderte osmotische Resistenz der Erythrozyten, ein mehr oder weniger ausgesprochener Ikterus, wobei Gallenfarbstoffe im Urin jedoch nicht nachweisbar sind. Als obligates Symptom findet sich eine Milzvergrößerung.

Verbreitung der Krankheit: Das Leiden zeigt regionale Häufungen. Nach Heilmeyer ist es in Mittel- und Westdeutschland seltener als im Norden und im Süden. In allen übrigen europäischen Ländern sind viele Fälle beschrieben, ebenso in USA. Früher glaubte man, daß die Krankheit bei Negern nicht vorkomme. Neuerdings sind aber doch einige familiäre Fälle beschrieben, bei denen eine Rassenmischung nicht in Frage kommt (McCormack und Simon, Richard).

Vererbung: Bereits Murchison und Stanley haben das familiäre Vorkommen der Affektion beschrieben. Später wurde dies immer wieder bestätigt, insbesondere haben sich Gaenss-

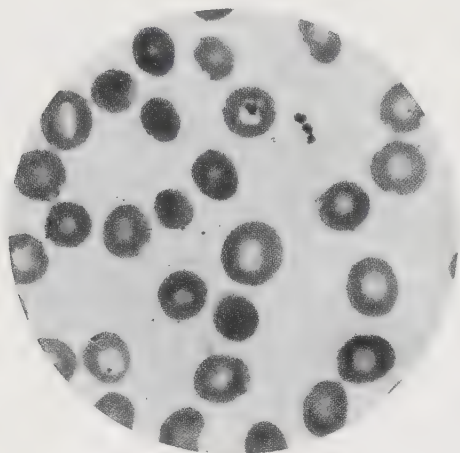
len sowie Debré und Mitarbeiter um diese Frage verdient gemacht. *Die Vererbung erfolgt dominant.* Gaensslen hat aber gezeigt, daß gelegentlich Zwischenträger gefunden werden, die nicht manifest erkranken und nur bei genauer Blutuntersuchung pathologische Veränderungen der Erythrozyten aufweisen. Eine besonders große Sippschaftstafel, wobei in 3 Generationen 11 Vollbilder von konstitutionellem hämolytischem Ikterus und 34 kompensierte inapperzepte Fälle gefunden worden sind, hat Gaensslen aufgestellt und ist von Heilmeyer im Handbuch der inneren Medizin reproduziert worden.

Symptomatologie: Die Symptome variieren in hohem Maß sowohl in bezug auf ihr zeitliches Auftreten als auch in bezug auf Intensität. Sie können schon bei der Geburt festgestellt werden, können aber auch erst während der Kindheit oder später sichtbar werden. Debré beobachtete die ersten Zeichen im Alter zwischen 4 Monaten und 14 Jahren. Es gilt die Regel, daß je früher die Krankheit auftritt, desto schwerer ihre Symptome sind. Andererseits können die Manifestationen so geringgradig sein, daß sie von der Umgebung nicht bemerkt werden. In jedem fraglichen Falle ist daher eine genaue Aufnahme der Anamnese angezeigt. Dies ist besonders auch darum wichtig, um die Fälle von erworbener hämolytischer Anämie erkennen zu können.

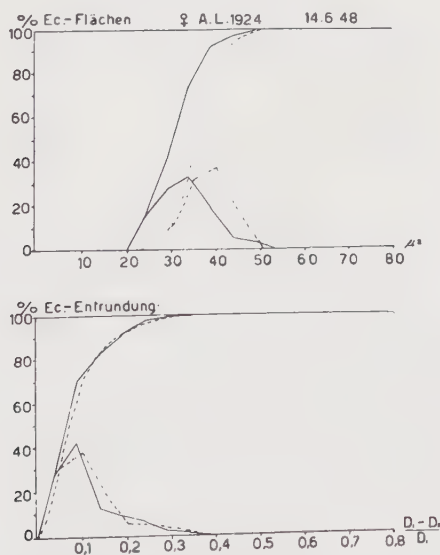
Die Patienten suchen häufig wegen *anämischen Symptomen* den Arzt auf. In etwa einem Fünftel der Fälle wird das Leiden unter den Zeichen einer akuten hämolytischen Krise manifest (Debré). Häufig ist es auch der *Ikterus*, der die Umgebung auf die Affektion aufmerksam macht. Selten ist es der *Milztumor*, der lokale Beschwerden verursacht, daß der Arzt konsultiert werden muß.

Im Blutaussstrich sind die Erythrozyten stark gefärbt und zeigen einen kleineren Durchmesser als normal (ca. $6,5-7\ \mu$). Das Volumen dieser Zellen ist dabei aber normal (d. h. $90\ \mu^3$) oder sogar größer. Ebenso ist die Dicke der Erythrozyten vergrößert und kann über $2,5-3\ \mu$ betragen. Die Price-Jones-Kurve ist links verschoben infolge Vermehrung der Zellen mit kleiner Fläche (s. Abbildung). Gewöhnlich ist die Gesamtzahl der Erythrozyten etwas vermindert und schwankt um 3,5 Millionen. Die Zahl kann aber ganz normal sein, oder während einer Krise auf sehr tiefe Werte abfallen. Da die Reduktion der Erythrozyten fast regelmäßiger gefunden wurde als ein sichtbarer Ikterus, wurde vorgeschlagen, die Krankheit auch als konstitutionelle hämolytische Anämie zu bezeichnen. Der Färbeindex liegt meistens um 1 oder leicht darunter. Gelegentlich ist er jedoch auch etwas erhöht. In Zeiten starker Blutregeneration kann eine Makrozytose auftreten, welche durch die

zahlreich ausgeschwemmten Reticulozyten (Pseudomakrozytose) bedingt ist (s. Abbildungen). Poikilozyten finden sich nicht be-



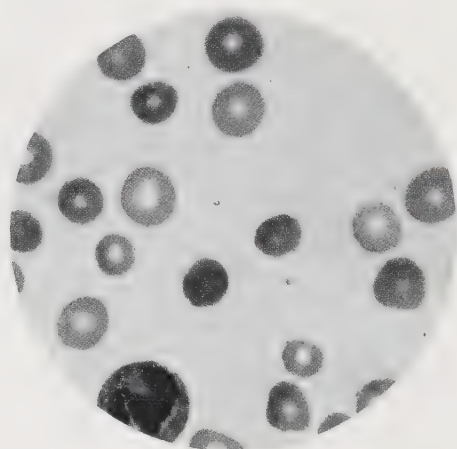
A. L., 1924, ♀. Typischer Fall eines sicher familiären konstitutionellen hämolytischen Ikterus mit klassischer Mikrosphärozytose (Vergr. 1000×).



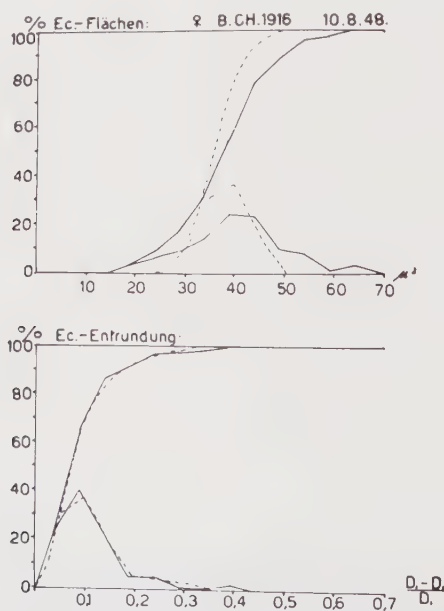
Derselbe Fall. Erythrozyten-Flächen und Entrundungs-Kurven. Sehr starke Mikrosphärozytose. Entrundung hält sich im Bereich der Norm.

--- = Normal-Kurve.
 — = Patienten-Kurve.

sonders zahlreich, aber eine ausgesprochene Anisozytose gehört zum Bild. Nach hämolytischen Krisen können auch Normoblasten



B.Ch., ♀, 1916. Ebenfalls nicht splenektomierte konstitutionelle hämolytische Anämie. Dieser Fall zeigt jedoch eine Mikro- und Makrozytose. Die Makrozyten sind teilweise durch die hohe Reticulozytenzahl (80%) bedingt.



Derselbe Fall. Deutliche Verbreiterung der Flächen-Kurven nach links und rechts. Keine Entrundung.

im Ausstrich aufgefunden werden, desgleichen finden sich dann Howell-Jolly-Körperchen und Cabot-Ringe. Es wird auch angegeben, daß Siderozyten vermehrt auftreten (Dacie), was wir bestätigen können. Wegen der Kugelform der roten Blutkörperchen ist ihre Aggregationsfähigkeit vermindert und darum die Geldrollenbildung reduziert (Batschawaroff, Gripwall).

Der *Bilirubinspiegel* (indirektes Bilirubin) ist meistens erhöht. Das Auftreten von *Methämalbuminämie* ist selten. Diese wird gelegentlich bei starken Krisen, ebenso wie die *Hämoglobinurie*, beobachtet. Das Fehlen von Methämalbumin im Serum legt die Vermutung nahe, daß die Hämolyse bei der Affektion vorwiegend nicht intravasal, sondern im RES erfolgt. Blutungs- und Gerinnungszeit sind meist normal. Die Leukozyten sind nur während der Krise vermehrt. Dann können auch Myelozyten und Myeloblasten im Ausstrich zu sehen sein. Blutplättchen sind meist nicht vermindert. Die Blutsenkungsreaktion ist erhöht, wobei die unscharfe obere Grenze der Erythrozytensäule infolge der langsam sedimentierenden Reticulozyten (*Schleiersenkung* nach Gripwall) besonders typisch ist. Die Untersuchung der Plasmapbestandteile hat bei der Krankheit nichts Besonderes ergeben, nur von Boros glaubt, daß die Resistenzverminderung auf dem Absinken des Quotienten Serumleizithin : Cholesterin beruhe.

Ein *konstanter* hoher *Reticulozytenwert* ist sehr charakteristisch bei der Krankheit, dies sogar manchmal dann, wenn die Erythrozytenzahl nicht vermindert ist. Die Reticulozyten schwanken gewöhnlich zwischen 100 und 200%, aber auch Zahlen bis 600% sind beobachtet worden. In gewissen Phasen können die Reticulozyten jedoch auch normal sein. Ungricht hat gefunden, daß im Blut sowohl vor als auch nach Splenektomie gegenüber dem Knochenmark ein Reticulozytenüberschuß besteht, was als Ausreifungshemmung gedeutet wird und weshalb auch besonders *viele einpunktige Reticulozyten* aufgefunden werden. Rohr hält diese ebenfalls für Degenerationsprodukte, die er bei erworbenen Hämolyse noch nie gesehen hat und darum für den primären E-Defekt bei dieser Krankheit zu verwerten sind. Wir selbst haben jedoch solche einpunktige Reticulozyten auch im Falle W. B. (Seite 260) gefunden, die eine symptomatische Hämolyse bei Perniciosa mit Milzatrophy hatte.

Eine besonders charakteristische Eigenschaft der Erythrozyten ist ihre *verminderte osmotische Resistenz* gegenüber Kochsalzlösung. Normale Erythrozyten zeigen keine Hämolyse, bis die Salzkonzentration ungefähr bei 0,50—0,48% liegt. Die Hämolyse ist vollständig bei einer Konzentration von ca. 0,30%. Die Resistenz-

breite bei einem konstitutionellen hämolytischen Ikterus schwankt aber zwischen 0,75—0,40% (über die Technik der Prüfung s. Seite 110). Die verminderte osmotische Resistenz ist ein außerordentlich charakteristisches Zeichen der Krankheit. Immerhin hat G a e n s s l e n bei Beobachtung von 105 Fällen festgestellt, daß in 10% diese Resistenzveränderungen fehlten. Wir selbst konnten einen absolut sicheren Fall einer familiären Sphärozytose beobachten, der uns in einer Krise zugewiesen wurde und bei welchem die *osmotische Resistenz* bei der üblichen Sofortprüfung sogar *erhöht* war (0,44 bis 0,32%). Die mechanische Resistenz war 1,4% (normal). Die osmotische Inkubations-Resistenz aber 0,70—0,24%, die mechanische Inkubations-Resistenz 7,7% (beide stark vermindert!). Bei 35% der Kranken von G a e n s s l e n bestand keine Anämie, bei 30% keine Splenomegalie und bei 40% fehlte die Gelbsucht. Die Resistenzveränderung kann bei ein und demselben Patienten zeitliche Schwankungen durchmachen. Das Ausmaß der verminderten Resistenz geht mit der Schwere der klinischen Befunde, der Gelbsucht, der Anämie oder der Splenomegalie nicht parallel. Dagegen scheint eine gewisse Parallelität zu bestehen mit der Anzahl und Kleinheit der Mikrosphärozyten.

Weiter haben S h e n , H a m und C a s t l e festgestellt, daß die *mechanische Resistenz* der Mikrosphärozyten vermindert ist. Wir haben dies nachgeprüft, in den von uns beobachteten Fällen jedoch nicht ohne weiteres, sondern nur mit der von uns verfeinerten Methode der *mechanischen Inkubationsresistenz* bestätigen können. Desgleichen ist die *osmotische Inkubationsresistenz* pathologisch vermindert auch in Fällen, bei denen die gewöhnliche Prüfung nur fraglich pathologische oder sogar normale Werte gibt.

Auch die Saponin- und die Decholin-Resistenz sowie die Wärme-Resistenz-Prüfung nach der von uns angegebenen Technik ergaben keine pathologischen Werte. Die Empfindlichkeit der Erythrozyten gegenüber Lysolezithin erwies sich uns in Übereinstimmung mit den Arbeiten von S i n g e r als gesteigert. Die Aktivität von Lysolezithin im Serum der Patienten dagegen ist gegenüber der Norm vermindert. Möglich ist, daß *antihämolytische Faktoren* dabei im Spiele sind (V a n d e n b r o u c k e). Innenkörper sind in den Erythrozyten nie zu beobachten. Kälteagglutinine in höheren Titern kommen nicht vor, dagegen sind von D a m a s h e k während schweren hämolytischen Krisen geringgradige Titer von *unvollständigen Antikörpern* aufgefunden worden. Auch Hämoly sine sind im Gegensatz zum erworbenen hämolytischen Ikterus nicht auffindbar, desgleichen konnten noch nie bei dieser Krankheit Erythrophagozyten gefunden werden.

Die *Sternalpunktion* ergibt immer sehr reichlich Mark mit enormer *Vermehrung der Erythropoese*. Es finden sich Proerythroblasten, Mikroerythroblasten und Normoblasten; Megaloblasten kommen aber nie vor (Rohr). Henstell und Damashek glauben festgestellt zu haben, daß die Normoblasten im Knochenmark noch normale Größe besitzen und erst im peripheren Blute Kugelzellenform annehmen. Wichtig zu wissen ist, daß quantitative Zählungen von Rohr gezeigt haben, daß in kompensierten Fällen wie auch nach Milzexstirpation die Erythropoese im Knochenmark normale Zahlen ergeben kann. In zweifelhaften Fällen ist die Beurteilung des Knochenmarks somit nicht unbedingt wegweisend.

Entgegen früheren Ansichten weiß man heute bestimmt, daß nach der *Milzexstirpation die Mikrosphärozytose* zurückgeht, die osmotische Resistenz sich normalisiert und der Blutabbau, gemessen an der enteralen Urobilinausscheidung, weniger intensiv ist. Diese wurde durch Heilmeyer und andere bei der Krankheit sehr genau untersucht und immer wieder die sehr hohen Werte von über 100 bis über 400 mg pro Tag gemessen. Nach den Feststellungen von Baumgaertel besteht das Urobilin im Darm vorwiegend aus *Sterkobilin*, ebenso wie dasjenige im Urin, wo die sogenannte Urobilinogenurie ohne Bilirubinämie ja eines der konstantesten Symptome der Krankheit ist. Nur wenn zusätzlich noch eine parenchymatöse Schädigung der Leber vorhanden ist, kommt es neben Sterkobilinogen auch zum Auftreten von Urobilinogen IXa im Urin, welches nach der Methode auf S. 43 festgestellt werden kann.

Verlauf: Dieser kann sich ganz verschiedenartig gestalten. Das Leiden kann jahrelang inaperzept sein, und die Patienten fallen dann nur durch eine leicht gelbliche Tönung ihrer Haut auf. Bei anderen Kranken setzt eine mehr oder weniger rasch verlaufende Anämie ein und verrät das Leiden der Umgebung. In andern Fällen ist der Beginn stürmisch, und es bietet sich das Bild der sogenannten *hämolytischen Krise*. Diese besteht in einem überstürzten Blutabbau, wobei das Hämoglobin in wenigen Stunden auf enorm niedrige Werte abfallen kann. Häufig werden derartige Krisen durch kleine Infekte und Erkältungen sowie nach gruppenverträglichen Transfusionen eingeleitet. Ihr zeitliches Auftreten variiert von Fall zu Fall. Es sind auch schon Beobachtungen gemacht worden, nach denen in derselben Familie die Krisen bei verschiedenen Mitgliedern gleichzeitig erfolgt sind (Horne und Mitarbeiter). Die Krisen treten im übrigen oft bei Infekten und nach Transfusionen ein, oft ist aber eine Ursache nicht zu finden. Daß jedesmal eine akute Leberinsuffizienz (Lowe) die Ursache ist, erscheint unwahrscheinlich.

Im Gegensatz zur früher geläufigen Auffassung, daß die hämolytische Krise durch eine plötzlich einsetzende Hyperhämolyse bedingt sei, hat neuerdings O w r e n gefunden, daß die Krise durch eine aplastische Phase eingeleitet werde, wobei zunächst die Erythropoese im Knochenmark, wie er meint, primär ganz zum Stillstand komme. Die Reticulozyten verschwinden aus dem Blut, Gelbsucht, Bilirubin im Serum und die Urobilinurie gehen auf normale Werte zurück, und das Serumeisen steigt gleichzeitig an. Es besteht dann Leukopenie und Thrombozytopenie. Die darauffolgende spontane Besserung ist bedingt durch plötzliche Regeneration im erythropoetischen System, die durch Reticulozytose im peripheren Blut charakterisiert ist, mit Leukozytose und Thrombozytose verläuft und von einem Abfall des Serumeisens begleitet ist. Der enorme Reticulozytenanstieg, die Hypersphärozytose, die Hyperbilirubinämie, der sichtbar verstärkte Ikterus sind nach O w r e n erst in der Regenerationsphase der hämolytischen Krise zu sehen. D a m a s h e k glaubt, daß die von O w r e n gefundene initiale aplastische Phase die Folge einer gesteigerten depressorischen Tätigkeit der Milz ist, die sich zunächst in einer Knochenmarkshemmung und gleichzeitig einem vermehrten Untergang der Erythrozyten in der Milz äußert. Nach Abklingen des Hypersplenismus kommt es dann zu Regeneration mit den bekannten hohen Reticulozytenwerten.

G a s s e r hält die aplastischen Reaktionen für allergisch bedingt und hat nachgewiesen, daß sie unspezifisch sind für hämolytische Zustände. Sie treten auch bei Gesunden bei akuten Infekten mehr oder weniger stark auf. Es scheint somit, daß gewisse hämolytische Krisen durch solche aplastische (infektiös-allergische?) Phasen eingeleitet, bzw. ausgelöst werden, andere aber sofort unter dem schon lange bekannten Bild der gesteigerten Hämolyse auftreten. Auch R o h r schließt sich dieser Ansicht an und unterstellt die Beobachtungen O w r e n s dem Begriff der *akuten Erythroaplasie*, welche mit der hämolytischen Krise an sich nichts zu tun hat.

Komplikationen. Wahrscheinlich infolge Überlastung der Gallenwege kommt es bei der Krankheit in ca. 60% zur Bildung von *Bilirubinkalziumsteinen*. Früher glaubte man fälschlicherweise, daß die Oberbauchbeschwerden, über die die Kranken klagten, nur funktionelle seien. Eine relativ häufige Komplikation sind schmerzlose *Ulcera cruris*. Diese treten besonders am Malleolus internus oder externus auf und können über Jahre bestehen, wenn keine Splenektomie ausgeführt wird. Die genaue Ursache dieser Komplikation ist nicht bekannt. Sie scheinen jedoch irgendwie mit

der Hämolyse in direkter Beziehung zu stehen, indem sie nach Milzentfernung verschwinden (Eppinger).

Gaensslen hat die *hämolytische Konstitution* beschrieben und damit die Summe der Entwicklungsanomalien zusammengefaßt, die bei dem Leiden in Erscheinung treten können. Am bekanntesten ist der *Turmschädel*. Daneben aber kommt Exophthalmus, Epicanthus und eine große Anzahl von weiteren Veränderungen und Fehlern der Augen, Zähne, Ohren vor. Außerdem finden sich Skelettanomalien, besonders an den Extremitäten, dann auch angeborene Nervenleiden und Störungen des Kreislaufapparates. Nach Milzexstirpation wurde auch schon Myxödem beobachtet (Heilmeyer). Auch Hypogenitalismus und Infantilismus sind bei Kindern relativ häufig. Hautstörungen wie Pigmentierungen, Ekzeme, Akne, Ichthyosis und Psoriasis sind ebenfalls beschrieben (Gaensslen).

Sicher sind diese begleitenden Störungen bei uns viele Jahre im Sinne einer Spezifität eher überwertet worden. Im Hinblick auf die auch bei andern chronischen Hämolysen auftretenden Knochenstörungen (Sichelzellanämie, Mittelmeeraanämie) liegt für uns die Vermutung näher, daß *Turmschädel usw. nicht begleitende Anlagestörungen, sondern eine direkte Folge der Hämolyse, bzw. der gesteigerten Knochenmarksfunktion ist.*

Diagnose: Entsprechend dem verschiedenartigen Auftreten der Krankheit kann an die Diagnosestellung nicht immer gleich herangetreten werden. Jeder Ikterus, bei dem im Urin keine Gallenfarbstoffe gefunden werden, muß in der Richtung auf Hämolyse untersucht werden. Hämolytische Krisen können, besonders, wenn im Ausstrich größere Erythrozytenformen nachweisbar sind, unter Umständen mit Perniciosa verwechselt werden. (Es kommt jedoch auch eine Kombination von echter Perniciosa mit hämolytischem Ikterus vor.) Begleitende Gallensteine sollen nicht verhindern, daß das Blut genau untersucht wird. Auch bei chronischen Unterschenkelgeschwüren, bei Turmschädel und Skelett-Anomalien ist an das Leiden zu denken.

Von positiven Befunden ist besonders wichtig die dauernde Erhöhung der Reticulozytenzahl, die Mikrosphärozytose, die Verminderung der osmotischen Resistenz, die allerdings in gewissen Fällen fehlt oder sogar erhöht ist, der Milztumor und die indirekte Bilirubinämie. Bei Verdachtsfällen sind immer auch Familienmitglieder zu untersuchen.

Aber auch hier können die üblichen Untersuchungen ergebnislos sein.

So ergab die Untersuchung der Familie eines manifest kranken Rekruten bei allen Mitgliedern normale Befunde, auch hinsichtlich der osmotischen Resistenz,

und wir waren bereits versucht, beim Pat. eine erworbene Hämolyse anzunehmen. Erst die *Inkubationsresistenz* zeigte bei der Mutter *mechanisch* den pathologischen Wert von 22,9%, und *osmotisch* war der Befund mit 0,66—0,30% nun auch charakteristisch.

Prognose: Wie erwähnt, kann das Leiden gelegentlich, besonders, wenn es in der Kindheit auftritt, mit Entwicklungs- und Wachstumsstörungen, einhergehen. Aber im allgemeinen ist die Prognose günstig, obschon Todesfälle bei hämolytischen Krisen vorkommen können. Der Körper kann sich weitgehend an die chronische Anämie gewöhnen. Bei der verminderten Erythrozytenzahl hilft sich der Organismus in der Sauerstoffversorgung damit, daß er die Zirkulationsgeschwindigkeit des Blutes erhöht, d. h. daß das *Schlagvolumen steigt*. Naturgemäß resultiert daraus eine *Hypertrophie des Herzens*, welche die Prognose insofern beeinflusst, als es zu vorzeitigen Insuffizienzerscheinungen kommen kann. *Tod in der akuten hämolytischen Krise* ist sehr selten, kommt aber vor. Die übrigen Todesfälle sind durch *Komplikationen wie Gallensteine, Thrombosen* oder interkurrente Krankheiten bedingt. Mit zunehmendem Alter werden die hämolytischen Krisen gewöhnlich weniger intensiv.

Pathologische Anatomie: Am besten untersucht worden ist die *Milz*. Es geschah dies immer mit der Absicht, die Ursache des Leidens durch mikroskopische Methoden aufzudecken. Dies ist leider nicht gelungen. In den allermeisten Fällen ist die Milz vergrößert, sie kann sogar bis auf Nabelhöhe hinabsteigen. Die Kapsel ist gewöhnlich nicht verdickt oder adhärent. Mikroskopisch ist die Pulpa vollgestopft mit roten Blutzellen; die Struktur kann wegen des großen Blutreichtums im ganzen schwer übersehen werden. Im Gegensatz zur splenomegalen Zirrhose sind die Trabekel und das Reticulum nicht verdickt. Dagegen findet sich häufig eine hyaline Degeneration der Zellen der kleinen Gefäße. Die Sinus sind enorm erweitert. Die Sinusendothelzellen zeigen ein charakteristisches Aussehen mit großen gegen das Lumen vorspringenden Kernen, die von einer sehr geringen Menge Protoplasma umgeben sind. Es entsteht dadurch ein drüsenartiger Eindruck der Sinus (*Meulengracht, Thompson, Gripwall*).

Leber, weniger ausgesprochen auch Milz und Knochenmark zeigen eine mäßig starke Anreicherung mit *eisenhaltigem Hämoglobin*. Das Knochenmark ist hyperplastisch, wobei junge und mittlere Zellen der erythropoetischen Reihe mit 40—50% überwiegen. Extramedulläre Blutbildungszentren können in der Niere sowie in Knochenmarksregionen gefunden werden, die normalerweise keine Blutbildung aufweisen. In ca. 60% der Fälle werden Gallensteine (Pigment-Kalziumsteine ohne Cholesterin) gefunden.

Bei 118 Splenektomierten wurden von P e m b e r t o n 55mal Leberschädigung und 7mal ausgesprochene *Leberzirrhose* festgestellt. Bei 6 Kranken kam es sogar zu Ascites.

Pathogenese: Ch a u f f a r d vermutete als Ursache der Krankheit eine *primäre Störung des Knochenmarks*. M i n k o w s k i dagegen postulierte eine *vererbte Erkrankung der Milz*. Auch M e u l e n g r a c h t meinte, daß eine primäre aktive Hypersplenie eine Gleichgewichtsstörung des normalen Blutumsatzes hervorrufe. Nach der Entdeckung der Mikrosphärozyten (Kugelfellen) durch A l d e r und N a e g e l i vertraten diese Forscher die Auffassung, daß die Ursache des Leidens bei einer *vererbten Mutation* der *Erythrozyten*, die zur Kugelfellenbildung führt, liege. Von Anfang an wurde auch die Möglichkeit eines *Hämolytins* in Erwägung gezogen. So war es vor allem G i l b e r t, der die Ursache der gesteigerten Milzfunktion in einer Hämolytinproduktion sah. Später hat L e p e l dieser Auffassung wieder neue Stützen verliehen, indem er in der Milz ein Hämolytin isolieren konnte, das zu seiner Wirkung der Anwesenheit von Komplement bedurfte.

H e i l m e y e r vertrat bis jetzt die Auffassung, daß ein pathologischer Mechanismus vererbt werde, welcher auf dem Wege über Hämolytine das Krankheitsbild hervorrufe. Die Milz habe dabei einen wichtigen, aber nicht alleinigen Anteil, und es sei wahrscheinlich, daß das ganze RES am Mechanismus beteiligt sei.

In den letzten Jahren konnte nun insbesondere die Tätigkeit der Milz bei der Pathogenese der Krankheit etwas besser erfaßt werden. Die frühere Ansicht, daß nach der Splenektomie die Mikrosphärozytose und die osmotische Resistenz nicht verändert werden, ist heute überholt (M o n m i g l i a n o und B a i r a t i D o a n, C u r t i s und W i s e m a n, V a u g h a n, D a c i e).

Auf Grund aller dieser Arbeiten kann heute nicht mehr daran gezweifelt werden, daß die Milz beim Blutabbau des konstitutionellen hämolytischen Ikterus eine ganz ausschlaggebende Rolle spielt und daß ihre Entfernung das Leiden darum bessert, weil die Hämolyse geringer wird. Die unmittelbaren Wirkungen in der Milz sind noch nicht vollständig geklärt, doch wird angenommen, daß 1. die *Lyssolezithinbildung* und -wirkung dort besonders intensiv ist (S i n g e r) und daß 2. der *Endopausemechanismus* und die Erythrostase im Organ selbst zur Wirkung kommen (E m e r s o n, S h e n und C a s t l e). 3. sind die von D a m a s h e k während der Krise gefundenen, vorübergehend wirksam werdenden *Glutinine* zu erwähnen, die als inkomplette Antikörper die Hämolyse beschleunigen können. Der neuestens wieder von S c h o e n und T i s c h e n d o r f vertretenen Ansicht, daß die Milz bei der

Krankheit nur entsprechend der Größe ihres RES quantitativ pathogenetisch einzusetzen sei, können wir nicht beipflichten, denn sonst müßte der therapeutische Effekt der Splenektomie bei allen Hämolysen, besonders auch bei den rein hypersplenischen (und nicht zellulären!) doch noch ein viel besserer sein.

Daß die Milz aber die einzige Ursache am Krankheitsgeschehen ist, erscheint unwahrscheinlich, dies besonders deshalb, weil Erythrozyten von gesunden Personen, welche Kranken übertragen werden, wie mehrfach nachgewiesen wurde, eine normale Überlebensdauer haben (Dacie und Mollison) und die Milz von Kranken anstandslos passieren. Nur im Moment von schweren hämolytischen Krisen ist beobachtet worden, daß gesunde Erythrozyten in der Milz zum Teil abgefangen, zum Teil in ihrer Form sphärozytisch verändert wurden und in ihrer osmotischen Resistenz eine Verminderung erfahren.

Auch ein Antihämolysin ist in die Diskussion geworfen worden. So ist Josephs 1938 zur Ansicht gekommen, daß es der *Mangel* eines Antihämolysins sei, der die Krankheit auslöse. Auch Van den Broucke zieht ähnliche Schlüsse. Er glaubt, daß es das Lyssolezithin der Milz sei, welches die antihämolytischen Substanzen des Plasmas binde, wodurch die Hämolyse einsetzt.

Alle diese Theorien, die die Ursache der Krankheit in die Milz oder in das RES verlegen, befriedigen insofern nicht, als nach wie vor feststeht, daß sich die Erythrozyten beim kongenitalen hämolytischen Ikterus nicht gleich verhalten wie bei irgendeiner Form eines erworbenen hämolytischen Ikterus. Sie zeichnen sich wie Dacie und Mollison und andere später nachgewiesen haben, dadurch aus, daß, wenn sie Gesunden übertragen werden, sie eine ausgesprochen verkürzte Lebensdauer aufweisen, während umgekehrt Erythrozyten von Gesunden, die Kranken übertragen werden, sozusagen normal überleben. Es beweist dies, daß *ein genetischer Faktor des Leidens in die Erythrozyten zu verlegen ist*. Welcher Art dieser Faktor aber ist, ist zur Zeit noch unklar. Von Wichtigkeit ist bei der Diskussion aber, daß die Erythrozyten im Knochenmark noch normalen Aspekt haben und erst bei ihrem Austritt ins periphere Blut Kugelform annehmen. Trotzdem muß aber angenommen werden, daß die roten Blutkörperchen schon vor ihrer Bildung gewisse Defekte aufweisen, die sich auf ihre physiko-chemische Struktur beziehen und erst beim Austritt vom Knochenmark ins Plasma zur Geltung kommen. Mit der Hypothese, daß beim Austritt aus dem Knochenmark aus dem Plasma Hämolyse an die Erythrozyten herantreten und diese sphärisch umwandeln, kann der Hämolyse-Mechanismus, wie wir oben schon

erwähnt haben, nicht genügend erklärt werden. Aus solchen Gedankengängen heraus möchte P ö n d e r heute auch zwischen den Kugelzellen des konstitutionellen hämolytischen Ikterus und den künstlich erzeugten Sphärozyten wie sie jeder experimentellen Hämolyse vorausgehen, einen scharfen Unterschied machen. Er glaubt, daß es sich bei den Mikrosphärozyten der konstitutionellen hämolytischen Anämie um etwas ganz Besonderes handle. Die Auffassung scheint uns auch darum berechtigt, weil bei der Krankheit die Erythrozyten nicht nur sphärisch und rund, sondern außerdem noch so außerordentlich klein sind, wie dies bei andern hämolytischen Zuständen nie so einheitlich gesehen wird. Wäre dies nicht der Fall, so hätten N a e g e l i und A l d e r nie gewagt, den hämolytischen Ikterus auf Grund des morphologischen Blutbildes allein als ein in sich geschlossenes Krankheitsbild zu diagnostizieren. Die spezifische Kleinheit der Erythrozyten ist dadurch bedingt, daß die roten Blutkörperchen im Vergleich mit anderen Hämolysen nur wenig quellen, bis sie den Farbstoff verlieren (s. Seite 67). Die Ursache dafür ist wahrscheinlich im besonderen Aufbau dieser roten Blutkörperchen selbst zu suchen. Dafür spricht auch die spezifisch verminderte osmotische Resistenz. Früher glaubte man, daß sie für die Krankheit pathognomonisch sei, und nur bei Vorhandensein dieses Befundes schien es erlaubt, die Diagnose zu stellen. Heute darf dieser Befund nicht mehr als spezifisch gelten. Dabei ist nun unseres Erachtens aber doch hervorzuheben, daß das Minimum der Resistenz, sofern sie überhaupt vermindert ist, bei erworbener chronischer hämolytischer Anämie oder bei symptomatischen Anämien meist knapp über der Norm liegt und ca. 0,50 bis 0,56 beträgt (Ausnahmefälle vorbehalten), wo hingegen die osmotische Resistenzbestimmung bei der konstitutionellen hämolytischen Anämie doch auffallend häufig Werte gibt, die minimal 0,6 und darüber liegen. Das Verhalten der Erythrozyten bei konstitutioneller hämolytischer Anämie gegenüber Hypotonie scheint uns doch über ein unspezifisches Verhalten hinauszugehen und Formen anzunehmen, die bis zu einem gewissen Grade als spezifisch zu bezeichnen sind und letzten Endes wahrscheinlich doch wieder an die besondere Struktur der roten Blutkörperchen bei dieser Krankheit gebunden sind.

Zusammenfassend ist diejenige Ansicht, die einen *angeborenen Erythrozytendefekt* als Primärursache annimmt, wobei dann sekundär ein *Milzfaktor* dazutritt, der seinerseits wieder auf verschiedenen Ursachen beruht (Stasc, Lyssolezithin, Antihämolysinmangel, Glutinine), gegenwärtig am weitaus verständlichsten und berücksichtigt alle erhobenen Detailergebnisse.

Therapie: Eine Heilung der Krankheit ist nicht möglich. Medikamentöse Behandlung mit Leber, Eisen, Arsen usw. bringt ebenfalls keinen dauernden Nutzen. Sie ist meist auch unangebracht. Nur die *Milzextirpation* kann die Krankheit entscheidend beeinflussen. Durch die Entfernung dieses Organs kommt ein sehr wichtiger Faktor bei der Mechanik der Hämolyse in Wegfall. Der Eingriff ist immer dann indiziert, wenn eine chronische schwerere Anämie besteht, wenn eine akute Krise das Leben gefährdet, ins Gewicht fallende Entwicklungsstörungen vorliegen oder wenn die allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit ungenügend ist. In diesen Fällen kann die Operation einen allgemeinen Umschwung im ganzen Organismus bewirken und die Situation für das Individuum entscheidend bessern. Bei nur inappetent verlaufenden Fällen ist die Splenektomie dagegen nicht indiziert. Das Operationsrisiko ist auch heute noch relativ hoch (Mortalität ca. 5%). Von Komplikationen sind Thrombosen, insbesondere die Milzvenenthrombose gefürchtet. Nach der Splenektomie kommt es meist zu einer *Hyperleukozytose*. Die weißen Blutkörperchen können Werte bis zu 500 000 erreichen, um dann aber rasch wieder zu normalen Zahlen abzufallen. Gleichzeitig kommt es auch zu einem riesigen Anstieg der Thrombozyten, besonders am 8.—11. Tag nach der Operation, die für die Thromboseneigung verantwortlich sind. Neuestens empfiehlt man darum nach Milzextirpation *prophylaktische Dicumarolbehandlung* (Koller). Auch die roten Blutkörperchen können vorübergehend bis zu 8 Millionen ansteigen. Dementsprechend fallen die Reticulozyten auf normale Werte ab. Die Sphärozytose geht zurück, und die Verminderung der osmotischen Resistenz ist weniger ausgesprochen. Die Operation ist immer dann unbefriedigend, wenn außer der Milz noch das übrige RES, insbesondere dasjenige von eventuellen Nebennieren oder der Leber maßgebend an der Hämolyse beteiligt ist, und die Splenektomie nicht genügt, um die Hyperhämolyse zu reduzieren. Eventuell vorhandene Gallensteine sollen entfernt werden. Von Röntgen- oder Quarzbestrahlungen der Milz ist noch nie etwas Gutes gesehen worden, im Gegenteil, es besteht die Gefahr der Bildung von Adhäsionen, welche eine später notwendig werdende Operation erschweren können.

Weitere therapeutische Maßnahmen sind vor allem *prophylaktischer Natur*. Damit meinen wir die Vermeidung von allgemeinen Infekten, Erkältungen, die eine hämolytische Krise auslösen können. Auf diese Weise können unter Umständen auch *Fokalherde* wirken, so daß chronische Tonsillitiden, Zahngranulome usw. zu entfernen sind. Insbesondere empfehlen wir diese Maßnahmen vorgängig einer Splenektomie, da Fokalherde postoperative Throm-

bosen begünstigen. *Bluttransfusionen* helfen nur symptomatisch und sind mit Vorsicht anzuwenden, indem gerade dann, wenn sie besonders nötig sind, nämlich zur Zeit von Krisen, durch sie schwere Hämolysen ausgelöst werden können.

b) Die Sichelzellanämie

Synonyme: Afrikanische Anämie. Meniskozytenanämie. Drepanozytenanämie.

Es handelt sich um eine hämolytische Anämie, die fast nur *bei Negern*, in Ausnahmefällen aber auch bei Weißen gefunden wird. Die Erythrozyten zeigen dabei unter gewissen Bedingungen eine eigenartige Sichelform. Das Leiden verläuft mit Remissionen und Exazerbationen, welche mit Abdominal- und Gelenkschmerzen und häufig mit Beinulzerationen verbunden sind.

Die Krankheit wurde erstmals 1910 durch *Herrick* beschrieben, wobei er bereits alle wichtigen Symptome erkannte. Die Sichelzellanämie ist eine heredo-familiäre Krankheit. Die *Vererbung erfolgt dominant* sowohl durch Frauen wie durch Männer. Das Vorhandensein der Sichelzellen an sich bedingt nicht eine gleichzeitige Anämie, d. h. es kommen wie beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus auch hier symptomlos und *latent verlaufende Formen* vor. Wahrscheinlich ist, daß das Auftreten von 2 Genen die Krankheit manifest erscheinen läßt, während ein einziges Gen nur die latente Form (Sickle cell trait) bedingt (*Damashek*). In größeren Untersuchungen zeigte *Josephs* 1928, daß Sichelzellen bei 5—7% *aller Neger* gefunden werden können, aber nur ungefähr 10% der Träger der Anomalie erkranken manifest. Die wenigen, bei Abkömmlingen der *weißen Rasse* gefundenen Fälle beziehen sich auf Italiener (*Morrison*), Griechen (*Coley* und *Lee*) sowie auf weiße Amerikaner (*Simon*, *Haden* und *Evans*, *Ogden* und *Passair*). Ob diese einzelnen bei den Weißen beschriebenen Fälle tatsächlich in ihrer Aszendenz nie eine Beimischung von Negerblut gehabt haben, ist immer noch nicht sicher bewiesen.

Die Krankheit beginnt gewöhnlich im Kindesalter, Männer sind dreimal häufiger befallen als Frauen. *Pauling* und Mitarbeiter haben 1949 als *Ursache eine Anomalie im chemischen Bau des Hb*, speziell des *Globins*, festgestellt, welche bei Sinken der O₂-Spannung eine Änderung der molekularen Struktur verursacht, die sekundär zur Sichelzellbildung führt. Bei Homozygoten finden die Untersucher 100%, bei heterozygoten Teilträgern 40% pathologi-

sches und 60% normales Hb. Mit dieser Entdeckung werden alle anderen Hypothesen gegenstandslos.

Die Sichelzellbildung (siehe Seite 21) geht von der normalen bikonkaven Zelle aus und erfolgt intravasal immer dann, wenn die Sauerstoffspannung unter 45 mm Hg abfällt (Hahn und Gillespie). Das Phänomen ist somit an die Anwesenheit von reduziertem Hämoglobin in den Erythrozyten gebunden. Bei Zuleitung von Sauerstoff ist der Vorgang reversibel. Murphy und Shapiro stellten fest, daß die Sichelzellen ihre Elastizität vollständig verloren haben und sie sich bei ihrer Bewegung in den Gefäßen wie Eiskristalle verhalten. Das Hämoglobin soll in der Zelle irgendwie verändert werden, was gleichzeitig mit der Sichelzellbildung eintritt. Wegen dieser Rigidität sind die Zellen *mechanisch stark verwundbar*, was die intravasale Hämolyse erklärt. Nach Murphy und Shapiro steht die Sichelzellbildung in keinem direkten Zusammenhang mit Veränderungen der pH. Hahn und Sherman glauben jedoch, daß eine Abhängigkeit vom pH trotzdem anzunehmen sei. Der Gehalt von *Kalium* wurde von Murphy und Shapiro in den Erythrozyten gegenüber der Norm wesentlich *erniedrigt* gefunden, und die Zellen zeigten sich gegenüber Kalium fast doppelt so stark permeabel wie normale.

Wegen der fehlenden Elastizität der Sichelzellen bleiben diese in den kleinen Gefäßen stecken. Es kommt zu Konglomeration und Thrombosen. Die *mechanische Vulnerabilität* und die *Erythrostase* sind für die hämolytische Komponente verantwortlich. Dementsprechend ist die *Symptomatik der Krankheit* folgende:

Es besteht eine mehr oder weniger ausgesprochene Anämie mit *Gelbsucht* und intermittierenden Attacken von *hämolytischen Krisen*. Häufig bestehen chronische *Beinulcera*, die sogar schon in der Kindheit auftreten. *Rheumatische Schmerzen* in den Knochen, welche wandern und auch die Gelenke und Muskeln ergreifen, sind besonders charakteristisch. Zusammen mit rechtsseitiger *Herzvergrößerung* (wegen Lungenthrombosen) und anämischen Geräuschen wird darum irrtümlicherweise häufig die Diagnose auf Polyarthritis rheumatica gestellt; da zur Zeit von hämolytischen Krisen Fieber besteht, ist dieser Irrtum besonders naheliegend. Rekurrende *Abdominalschmerzen* sind sehr typisch für die Krankheit. Sie sind ebenfalls durch *Thrombosen* bedingt und geben Anlaß zu Verwechslung mit Appendizitis, Cholezystitis, Magenulcus usw. Die Differentialdiagnose ist besonders auch darum wichtig, weil die Kranken chirurgische Eingriffe erfahrungsgemäß sehr schlecht ertragen. *Zerebrale* Symptome, die durch Thrombosen oder kleine

Blutungen bedingt sind, sind häufig, und es kann später auch zu Demenz kommen.

Bei den Kranken schwankt das *Hämoglobin* zwischen 30—60%, der Färbe-Index um 1, *Makrozytose* ist nicht selten, und die Price-Jones-Kurven zeigen eine verbreiterte Basis. Das Volumen der Erythrozyten und die Hämoglobinkonzentrationen sind aber nicht wesentlich verändert. Die Leukozytenzahlen sind meist erhöht und können bis zu 30 000 ansteigen. Blutungs- und Gerinnungszeit sind normal, die Thrombozyten sind gelegentlich vermehrt. Reticulozytose und Polychromasie sind vorhanden. Kernhaltige rote Blutkörperchen finden sich gelegentlich, auch phagozytierende Zellen sind im Ausstrich keine Seltenheit. Gelegentlich findet man auch Zielscheibenzellen. *Die osmotische Resistenz ist durchwegs etwas erhöht.* Das indirekt reagierende Bilirubin im Blut ist vermehrt. Im Urin Urobilinogenurie, im Stuhl vermehrte Ausscheidung von Gallenfarbstoffen.

Abgesehen von den eigentlich Kranken sind zahlreiche Fälle bekannt geworden, bei denen zwar Sichelzellbildung im Blut beobachtet wurde, manifeste Krankheitserscheinungen jedoch nie zum Ausbruch kamen. Es sind dies die sogenannten *symptomlos oder latent verlaufenden Fälle (Sickle cell trait)*. Wahrscheinlich ist, daß nur etwa ein Zehntel aller von der Anomalie befallenen Personen sichtbar erkranken. Aus dieser Feststellung heraus ist ohne weiteres ersichtlich, daß auch Übergänge von gesund bis schwerkrank vorkommen, weshalb auch eine bestimmte Angabe der Mortalität der Krankheit nicht gemacht werden kann.

Pathologisch-anatomische Befunde: *Hämosiderose* und Verfettung finden sich in Leber, Milz, Niere, Lymphknoten und Knochenmark. In der Peripherie wurden Wandverdickungen in den mittleren Arterien und Endarterien gefunden, manchmal in Verbindung mit *Thrombose* oder auch ohne solche. Im Hirn wurde neben Thrombose auch Dilatation der peripheren Gefäße und Verstopfung derselben mit Sichelzellen festgestellt. Im *Knochenmark* ist die Erythropoese stark vermehrt, die jungen Erythrozyten umfassen 50—70% aller Zellen. Meist handelt es sich dabei um Normoblasten. In der Myelopoese findet sich eine Vermehrung der Eosinophilen, auch die Megakaryozyten sind vermehrt. Im Gegensatz zum konstitutionellen hämolytischen Ikterus kann die Sichelzellbildung bereits auch aus Erythrozyten des Knochenmarks beobachtet werden, wo die Erythroblasten auffallend länglich sind (Rohr). Auffällig sind einzelne Nekroseherde im Knochenmark.

Die *Milz* ist im Frühstadium vergrößert und dunkelrot, zeigt Stauungsbezirke und Blutungen um die zentralen Gefäße. Diese

Bezirke werden später zu fibrösen Knötchen organisiert, welche blaues Pigment enthalten. Im späteren Stadium wird die Milz sehr klein, fibrosiert, schrumpft und zeigt zahlreiche Adhäsionen. Im Knochensystem beobachtet man Osteoporose sowie eigenartige Verdickung des Schädels mit röntgenologisch sichtbaren radiär angeordneten Striae, die von der Tabula interna ausgehen und im Röntgenbild den Eindruck erwecken, als ob der Schädel leicht behaart sei. Im englischen Schrifttum wird das Bild daher auch «Hair-on-end» genannt. Manchmal findet sich auch Turmschädelform. Die Veränderungen sind prinzipiell die gleichen wie bei der Cooley-Anämie, jedoch etwas weniger ausgeprägt.

Prognose: Die meisten Menschen, die wirklich an der Krankheit leiden, überleben das dritte Lebensjahrzehnt nicht. Der Tod erfolgt infolge *interkurrenten Infektionen*, besonders Tuberkulose, Herzinsuffizienz oder wegen Thrombose und Blutungen in lebenswichtige Bezirke. So wurde auch Urämie beobachtet. Gallensteine können vorkommen. Hämolytische Krisen werden mit zunehmendem Alter seltener. Die Konzeptionsfähigkeit der Frauen ist vermindert, und häufig abortieren die Kranken. Interessant ist, daß das Sichelzell-Phänomen unmittelbar nach der Geburt noch nicht sichtbar ist und erst einige Zeit später nachgewiesen werden kann (S h a r p).

Diagnose: Die Diagnose des Leidens stützt sich auf den *Nachweis von Drepanozyten*. Diese sind, wie bereits erwähnt worden ist, im gewöhnlichen Blutausschrieb nicht ohne weiteres sichtbar, sondern bedürfen des Abschlusses von Sauerstoff. Zu diesem Zwecke wird nach Verdünnung des Blutes ein Tropfen aus der Erythrozyten-Mischpipette unter ein Deckglas gegeben und dieses mit flüssigem Paraffin nach außen abgedeckt. Nach 24 Stunden, am besten bei Brutschranktemperatur, wird beobachtet und die Bildung der Sichelzellen festgestellt. Die Technik läßt sich dadurch noch weiter verbessern, daß vor der Blutentnahme aus dem Finger das Endglied einige Minuten abgebunden wird, womit die Sauerstoffspannung fällt und die Sichelzellbildung rascher beobachtet werden kann. Auch die Zugabe einer reduzierenden Substanz wie Natrium hydrosulfurosum beschleunigt die Sichelzellbildung. *Differentialdiagnostisch* ist das Leiden zunächst gegen alle übrigen hämolytischen Krankheiten, insbesondere gegen die *Elliptozytose*, abzugrenzen, da die Sichelzellen bei ihrer Bildung vorübergehend elliptische Form annehmen können. Elliptozytose führt aber selten zu schwereren hämolytischen Erscheinungen und kommt nur bei Weißen vor. Außerdem ist eine Differentialdiagnose am Platz gegenüber allen Krankheiten, die mit *Thrombosen* einhergehen und

die mannigfache oben beschriebene Organveränderungen machen können. Aus diesem Grunde wird jetzt in den meisten amerikanischen Spitälern bei allen Negern bei jeder Krankheit zunächst auf Sichelzellen untersucht, um dieses Leiden mit Sicherheit ausschließen zu können.

Behandlung: Diese kann nur eine symptomatische sein. Eisen und Leber haben keinen heilenden Effekt, können aber unter Umständen die Anämie etwas beeinflussen. Manchmal sind Bluttransfusionen nötig. Splenektomie ist im allgemeinen nicht indiziert, besonders dann nicht, wenn das Organ bereits klein und geschrumpft ist. Im Frühstadium kann dagegen Splenektomie eine symptomatische Besserung bewirken. Das Sichelzell-Phänomen wird durch die Operation auf jeden Fall nicht beeinflusst. Auf kleine Gaben von Kaliumsulfozyanat (3mal täglich 0,15 g) werden die Schmerzen in den Extremitäten während der Krisen günstig beeinflusst (T o r r a n c e).

c) Die Cooley- und Mittelmeeraanämie

Definition: Es handelt sich um eine besondere Form von vererbbarer hämolytischer Anämie, wobei eine Aufbaustörung der Erythrozyten mitspielt, die die Hämoglobinsynthese erschwert und zu sehr dünnen hämoglobinarmlen Erythrozyten führt.

Historisch ist festzuhalten, daß die leichte Form des Leidens primär im Jahre 1925 durch Ri etti in Ferrara beschrieben worden ist, während C o o l e y und L e e in den USA. im selben Jahre, jedoch etwas später, über die schwere Form der gleichen Krankheit publizierten. Bei den beschriebenen Fällen handelte es sich um eine Abtrennung aus der großen Gruppe der bei Kindern bekannten J a c k s c h - H a y e m schen Anämie, die mit Erythroblastose, Splenomegalie, allgemeinen Entwicklungsstörungen usw. einhergeht. Erst in den letzten Jahren hat man erkannt, daß die von C o o l e y und von Ri etti - G r e p p i - M i c h e l i beschriebenen Fälle sich nicht prinzipiell, sondern nur graduell unterscheiden. Die Unterschiede sind dadurch bedingt, daß für die *schwere Krankheitsform* die *dominante Vererbung von 2 Genen* notwendig ist, d. h. 2 heterozygote Eltern müssen ein homozygotes Kind erzeugen. Nachkommen von homozygoten Krankheitsträgern sind nicht bekannt geworden, da die Patienten kein höheres Alter erreichen. Die *leichte Krankheitsform* wird dagegen durch *ein Elter übertragen, das heterozyt ist*.

Vorkommen: Die in USA. beschriebenen Fälle waren alle italienischer, portugiesischer, griechischer, syrischer und armenischer

Abstammung. Auch bei einem Chinesen wurde das Leiden festgestellt (Foster). Kürzlich wurde es von Silvestroni und Bianco auch bei einer ägyptischen Frau gefunden. Rohr publizierte 1943 die Fälle einer Mutter und zweier Töchter in der Schweiz ohne nachweisbare italienische Abstammung.

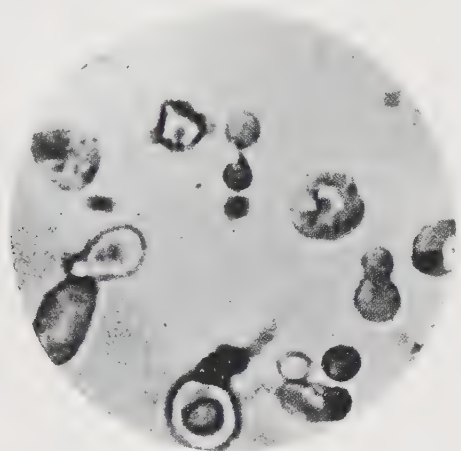
Die schwere Form: Thalassaemia major

Synonym: Cooley-Anämie.

Der Beginn der Erkrankung ist auf das erste oder zweite Lebensjahr anzusetzen. Die Kinder werden gesund zur Welt gebracht und scheinen sich zunächst gut zu entwickeln. Erst später zeigen sich Appetitmangel, Temperatursteigerungen, Wachstumsstörungen und Zunahme des Abdomens. Die Haut wird pigmentiert und im Urin tritt starke Urobilinogenurie auf. Die Pigmentierung soll Ähnlichkeit haben mit derjenigen bei Hämochromatose (Whipple und Bradford). Gelegentlich sind auch die Lymphknoten vergrößert. Besonders charakteristisch ist der Gesichtsausdruck, der als mongoloid bezeichnet wird (Cooley). Die Röhrenknochen zeigen Osteoporose und eine ausgesprochen diagonale Streifenzeichnung im Bereich der Metaphyse. An den Mittelfingerknochen auffällige Marmorierung. Am Schädel sieht man vertikale Strichzeichnung ähnlich wie bei der Sichelzellanämie. Die Diploë ist verbreitert, Tabula interna und externa sind beide eher schmaler als normal. Entsprechende Knochenveränderungen am Ober- und Unterkiefer können zu schweren Verunstaltungen führen. Diese Knochenveränderungen sind wie bei andern hämolytischen Anämien wahrscheinlich sekundärer Natur.

Die Anämie ist mäßig bis schwer. Die Erythrozytenzahl beträgt gewöhnlich 2—4 Millionen. Hämoglobin 30—60%. Der Farbe-Index liegt unter 1. Die Anämie ist mikrozytär und deutlich hypochrom. Besonders auffallend ist die große Zahl von Normoblasten, die bis zu 200 auf 100 Leukozyten ansteigen kann. Die Erythroblastämie ist jedoch nicht obligat. Anisozytose und Poikylozytose werden gefunden, ebenso ausgezogene, elongierte und elliptische Zellen. Zielscheibenzellen (Target cells, Leptozyten) sind besonders charakteristisch. Die Ausmessungen nach Price-Jones haben gezeigt, daß eine ganz außerordentlich große Variabilität in der Größe der Zellen besteht. Die Basis der Price-Jones-Kurven ist stark verbreitert. Die Neigung zu Fragmentation der Erythrozyten, die in einer Abschnürung kleiner Teile derselben besteht, wurde besonders von Fanconi sowie von Marmont und Bianchi und Rohr studiert, welche sie auch Schistozyten benannten. Solche Zellen fin-

den sich im gewöhnlichen Ausstrich, können aber auch mit Brillantkresylblaufärbung gefunden werden. In der feuchten Kammer kann man deren Bildung von Auge verfolgen (siehe Abbildung). *Die osmotische Resistenz der Erythrozyten ist deutlich erhöht*, insbesondere betrifft dies die maximale Resistenz, die über 0,2% hinuntergeht. Die minimale Resistenz ist normal, ebenfalls erhöht, oder kann in seltenen Fällen leicht verminderte Werte zeigen. Das Resistenzband ist somit verbreitert. Die Erhöhung der osmotischen



Mittelmeeranämie (M a r m o n t). Links unten eine Zielscheibenzelle. Im übrigen deutliche Fragmentation der Erythrozyten.

Resistenz ist bedingt durch zahlreiche Zielscheibenzellen (Leptozyten), die bedeutend flacher sind als normal und deshalb mehr Lösung aufnehmen, bis der prolytische Sphärozyt gebildet ist und Hämolysen einsetzt. Nach eigenen Untersuchungen an einem Fall von Prof. R o h r ist auch die *Saponinresistenz* der Erythrozyten erhöht. Bei dem gleichen Fall konnten wir aber eine normale Wärmeresistenz feststellen. Nach allen Angaben der Literatur und auch nach eigenen Untersuchungen ist dagegen die *mechanische Resistenz der Erythrozyten* bedeutend vermindert. Es hängt dies wahrscheinlich mit ihrer Form und mit ihrer verminderten Elastizität zusammen, die es ihnen nicht gestattet, in den kleinen Gefäßen sich genügend schmiegsam zu verhalten. Es ist also anzunehmen, daß die *Hämolysen in vivo* auf der erhöhten mechanischen Fragilität der Zellen beruht.

Die Hypochromie der Zellen ist bedingt durch den Mangel an Blutfarbstoff, der auch den Zielscheibenzellen ihr charakteristisches Aussehen vermittelt. Bei den besonders pathologischen Zellen

findet sich bloß ein peripherer Hämoglobinring mit einem zentralen Farbpunkt. Gelegentlich sieht man vom Rande her radiäre Farbstreifen gegen das Zentrum ziehen. Der Farbpunkt in der Mitte wird von Ponder als Kunstprodukt angesehen; die Aufnahmen von Bessis (S. 19) weisen aber doch eine deutliche zentrale Erhabenheit auf.

Die Leukozytenzahl ist oft erhöht und kann 10 000—25 000 betragen. Es sind jedoch schon Werte bis 100 000 beobachtet worden; dabei kommt es zur Ausschwemmung von unreifen Zellen der myeloischen Reihe. Auch die Monozyten können erhöht sein; besonders bei Kindern findet sich auch Lymphozytose. Die Thrombozyten zeigen keine Veränderungen. Im Blut ist das indirekte Bilirubin erhöht. Im Urin findet sich Urobilinurie und Urobilinogenurie. Zuweilen soll auch im Sediment Hämosiderin festgestellt werden. Im Stuhl ergab die quantitative Urobilinbestimmung eine starke Umsatzsteigerung (Fancioni). Das Knochenmark ist ausgesprochen hyperplastisch und enthält sehr reichlich vorwiegend kleine kernhaltige rote Zellen sowie auch viele Myelozyten und Megakariozyten. Makrophagen, welche Hämosiderin enthalten, sind recht zahlreich. Megalozyten kommen nicht vor (Rohr).

Pathologische Anatomie: Bei der Autopsie finden sich vorwiegend Zeichen der *Anämie* und der Blutneubildung sowohl im Knochenmark als auch extramedullär, *Pigmentierung* der inneren Organe ähnlich wie bei Hämochromatose und den beschriebenen Knochenveränderungen. Abgesehen von der Osteoporose kommt es zu einem Umbau, der besonders am Schädel die radiäre Zeichnung bewirkt. *Die Milz* ist enorm vergrößert und kann Infarkte und Verwachsungen haben. Zeichen extramedullärer Blutbildung mit Erythroblasten und Myelozyten sowie Megakariozyten finden sich in dem Organ. Das fibrilläre Reticulum ist vermehrt. Die Malpighischen Körperchen sind normal, aber etwas prominent.

Verlauf und Prognose: Die klassischen Fälle von Cooley-Anämie kommen ad exitum. Je früher die Krankheit eintritt, desto rascher tritt der Tod ein. Weniger schwere Fälle können einige Jahre leben. Interkurrente Infektionen und Thrombosen sind die gewöhnlichen Todesursachen.

Pathogenese: Erickson und Mitarbeiter haben festgestellt, daß der *Gesamtlipidgehalt* der Zellen gegenüber der Norm stark erhöht ist, besonders wegen des Anstieges des Neutralfettes (Cerebroside). Der geringe Hämoglobingehalt der Zelle ist wahrscheinlich dadurch bedingt, daß das Hämoglobin im Stromagerüst nicht richtig placiert werden kann. Marmont und Bianchi glauben, daß diese beiden Faktoren für die erhöhte mechanische Fra-

gilität bedingend sind. Ob die Hämosiderose, der hohe Plasma-Eisen-Spiegel und die verminderte Aufnahmefähigkeit von Eisen durch die Darmwand (M a r m o n t und B i a n c h i) die Ursache oder Wirkung der Krankheit sind, ist noch offen. Ebenso erscheint uns, daß die Anwesenheit von porphyrinhaltigen Erythrozyten im Knochenmark (F r e u d e n b e r g und E s s e r) pathogenetisch wahrscheinlich nicht von entscheidender Bedeutung ist. Viel eher müssen wir wohl an der Tatsache festhalten, daß es sich bei dieser Krankheit nun wirklich *um eine primäre Aufbaustörung des Erythrozyten handelt*, die chemisch bis heute in einem *erhöhten Lipoidgehalt und in einer verminderten Fähigkeit, Hämoglobin zu bilden*, erfaßt werden konnte. Diese Aufbaustörung ist *dominant vererbbar*. Ein *Serumfaktor* ist bei der Krankheit wahrscheinlich auszuschließen, indem es mehrfach gelungen ist, nachzuweisen, daß sich gesunde Erythrozyten, die Kranken transfundiert worden sind, vollständig normal verhalten und eine normale Überlebensdauer haben. Nur F r o n t a l i und R a s i haben in mehreren Fällen, F e r r a n i n i in einem Fall einen *zusätzlichen hämolysierenden Plasmfaktor* postuliert, den sie mit einer zuweilen beobachteten Hypocholesterinämie in Zusammenhang bringen.

Behandlung: Eine befriedigende Therapie gibt es nicht. Bluttransfusionen werden wohl im allgemeinen gut ertragen, d. h. bewirken keine zusätzliche Hämolysen, nützen aber auf die Dauer nichts. Ebenso ist nachgewiesen worden, daß Eisen, auch intravenös verabreicht, von den Erythrozyten nicht aufgenommen wird, bzw. nicht in Hämoglobin umgewandelt werden kann. Von C o o l e y wurde die Splenektomie durchgeführt, und es scheint, daß durch diese das Leben, wenigstens für eine gewisse Zeit, verlängert werden kann, indem es zu einer vorübergehenden Remission kommt. Eine Besserung auf längere Sicht ist jedoch auch davon nicht zu erwarten.

Die milde Form: Thalassaemia minor

Synonyma: Zielscheibenanämie, familiäre mikrozytäre Anämie, konstitutionelle hämolytische ellipto-poikilozytäre Anämie, Morbus R i e t t i - G r e p p i - M i c h e l i, hämolytischer Ikterus mit vermehrter Erythrozytenresistenz.

Wie bereits erwähnt, handelt es sich dabei um die heterozygote Form der C o o l e y - Anämie. Sie verläuft relativ gutartig. Diese im Jahre 1925 von R i e t t i in Italien beschriebene Krankheit wurde 1937 auch von A n g e l i n i und 1940 von W i n t r o b e in USA. beobachtet. Nachdem was wir heute wissen, kann die Tha-

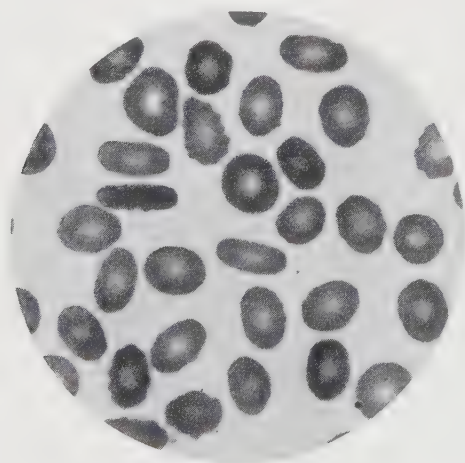
lassaemia minor überhaupt asymptomatisch verlaufen (Thalassaemia minima nach Gatto), oder dann macht sie die nicht sehr schweren Krankheitszeichen. Es besteht leichter Subikterus, geringgradige Anämie und eine gewisse Milzvergrößerung. Die meisten Betroffenen fühlen sich gesund und suchen den Arzt vielleicht nur wegen Anämie, Schmerzen in der Milzgegend oder komplizierenden Thrombosen, Beingeschwüren usw. auf. Im Blutausschrieb finden sich immer *Zielscheibenzellen*, Poikylozyten, Mikrozyten, Fragmentozyten sowie vereinzelte Elliptozyten und basophil punktierte Zellen. Die *osmotische Resistenz* gegenüber Kochsalzlösung ist, wie bei der Cooley-Anämie, erhöht und die *mechanische Resistenz* vermindert. Die *osmotische Inkubationsresistenz* war jedoch bei zwei Fällen, die wir untersuchen konnten, *stark vermindert*. Je nach dem Grad der Anämie sind die Reticulozyten vermehrt. Auch besteht eine leichte Bilirubinämie. Die Knochenveränderungen sind weniger ausgesprochen als bei der Cooley-Anämie, sie können sogar fehlen. Man findet eine Verdünnung der Corticalis und eine leichte Osteoporose, besonders in den kurzen Knochen und am Schädel. Im Knochenmark bestehen Zeichen einer vermehrten Erythropoese, und gelegentlich kann es zu Ausschwemmung einzelner kernhaltiger roter Blutzellen kommen. In besonders milden Formen kann es auch zu Polyglobulie kommen, die als kompensatorisch aufzufassen ist und an die Hypochromie gebunden ist. Die Verteilung der einzelnen Zellformen variiert von Fall zu Fall, wie auch der Grad der Anämie. Die Fragmentationsfähigkeit der roten Blutkörperchen wurde gerade bei dieser Form von den Italienern studiert. Die Milz ist bei den leichtesten Fällen häufig nicht vergrößert, wie auch eine klinisch ins Gewicht fallende Hämolyse fast fehlen kann, um bei anderen Fällen wieder deutlicher hervorzutreten. Gerade in den letzten Jahren sind viele Publikationen über die Thalassaemia minor erschienen, die sich an die früheren Arbeiten von Rietti, Greppi und Micheli anschließen und hauptsächlich von Muratore, Ferranini und Gatto stammen. Auch Quattrin hat sich in einer neuen Monographie eingehend mit der Krankheit befaßt. Er beschreibt auch *Varianten* der Krankheit, die *makrozytär* verlaufen (bei Leberbeteiligung?) und solche, bei denen die *osmotische Resistenz normal* oder sogar vermindert ist. Es beweist dies einmal mehr, wie bei gleicher Ätiologie eine Hämolyse die beiden klassischen Symptome, nämlich die osmotische Resistenz und die Zellgröße variieren können und prinzipiell nicht von entscheidender Bedeutung sind.

Die *Diagnose* der milden Form ist nicht schwierig, wenn man daran denkt und auf die Zielscheibenzellen und Fragmentation

achtet. Verwechslung erfolgt besonders mit Eisenmangelanämie, Bleivergiftung oder sogar mit Polyzythämie. Jede Bilirubinämie mit erhöhter osmotischer Resistenz ist besonders auch in der Schweiz bei dem oft vorhandenen italienischen Einschlag in der Aszendenz genau auf Th. zu untersuchen. Eine eigentliche Behandlung ist meist nicht nötig. Eine Besserung der Anämie ist schwierig zu erzielen. Eisenmedikation hilft nichts, weil das Hämoglobin nicht in die roten Blutkörperchen eingebaut werden kann. Kürzlich hat Gatto eine Arbeit veröffentlicht, aus der hervorgeht, daß drei Kranke im Alter von 18, 12 und 12 Jahren *splenektomiert* worden sind. Er glaubt, daß die Operation bei schwerer Anämie und insbesondere dann indiziert ist, wenn ein Zurückbleiben der allgemeinen Entwicklung beobachtet wird.

d) Die Elliptozytose

Die Elliptozytose, auch Ovalozytose genannt, wurde erstmals 1904 durch Dresbach beschrieben. Seither sind gegen 300 Fälle, verteilt auf ca. 60 Familien, mitgeteilt worden. Bei der Elliptozytose handelt es sich um eine Eigenschaft, *die dominant und nicht geschlechtsgebunden* vererbt wird. Man findet sie ebenso häufig bei Männern wie bei Frauen, und sie kann bereits nach der Geburt nachgewiesen werden. Wyandt, Bancroft und Winship beschrieben einen Fall von E., dessen Eltern beide Träger von E. waren. Es resultierte dabei eine ziemlich schwere Anämie.



F. R. 20j ♀. Familiäre Elliptocytose.

Untersuchungen darüber, ob die Elliptozytose ähnlich wie die Cooley- oder Sichelzellanämie homozygot und heterozygot vorkommen kann, stehen noch aus. Im Gegensatz zu Sichelzellanämie ist die Elliptozytose an keine bestimmte Rasse oder Region gebunden. Lange Zeit glaubte man, daß die Elliptozytose auf einem gewissen Atavismus beruhe. So sprach man auch von «kameloider Degeneration» der Erythrozyten (Goltz), indem Elliptozyten sonst nur bei Kamelen gefunden werden.

Über die klinische Bedeutung der Elliptozytose war man sich lange Zeit unklar. Früher herrschte die Meinung vor, daß es sich um eine gewöhnliche *Anomalie* der Erythrozyten handle. In der letzten Zeit haben sich jedoch die Stimmen gehäuft, die bewiesen, daß diese Anomalie *mit einem gesteigerten Blutabbau vergesellschaftet ist* (Kirkegaard und Larsen, Roth und Jung, Lieberherr, Leitner, Heilmeyer). Auch englische Autoren wie Penfold und Lipscomb haben 1943 bei 5 Fällen Hämolyse festgestellt.

Eigenartig ist, daß die hämolytischen Zeichen nur bei einem gewissen Prozentsatz von mit der Anomalie befallenen Individuen gefunden werden. Viele Träger sind vollkommen *symptomfrei*. Andere zeigen einen ganz *leichten Subikterus*, und nur bei wenigen kommt es zu einer *ausgesprochenen Anämie*. Die Milz ist normal, kann jedoch auch etwas vergrößert sein. Erhöhte Reticulozytenwerte werden bei den anämischen Fällen angetroffen. Es scheint, daß es Familien gibt, die ausgesprochenere Zeichen von Hämolyse zeigen und andere Familien, die fast keine Symptome haben. So berichtet Grzegorzewski 1933 über eine Familie von 14 Mitgliedern, die alle elliptische Erythrozyten aufwiesen und bei denen nur 6 einen Ikterus hatten.

Die *osmotische Resistenz* der Erythrozyten ist im allgemeinen normal. In zahlreichen Fällen wurde jedoch auch eine verminderte minimale osmotische Resistenz gefunden (Grzegorzewski). In einigen Fällen ist auch eine vergrößerte Resistenzbreite gefunden worden bei normaler minimaler und erhöhter maximaler Resistenz (Roth und Jung, Lieberherr). In zwei eigenen Fällen ohne Bilirubinämie und Anämie aus verschiedenen Familien war die osmotische und mechanische Resistenz sowohl im Sofortversuch wie auch nach Inkubation vollkommen normal. Auf Grund unseres Befundes sind die Bedingungen, unter welchen es bei der Elliptozytose zu einer Hämolyse kommt, noch nicht klar, und es darf die Frage gestellt werden, ob neben den zellulären Faktoren noch *exogene Momente* hinzukommen, um die Anämie auszulösen.

Diagnose: Diese stützt sich auf das Vorkommen der *Elliptozyten* im *Blutausstrich*. Beim normalen Menschen finden sich nach Heilmeyer höchstens 10%, beim *Vollkranken* ca. 70—90% Elliptozyten. Daneben können jedoch *Teilträger* vorkommen, die 25—70% Elliptozyten im Ausstrich aufweisen. Die Erkennung dieser Teilträger erfordert eine besonders genaue Beobachtung des Blutbildes. Klinisch sind die Befallenen entweder gesund, können einen leichten Subikterus oder eine mäßige Anämie zeigen (Elliptozytenanämie nach Heilmeyer). Gelegentlich findet man jedoch auch eine *Überkompensation mit leichter Polyglobulie*. Bei den hämolytischen Fällen ist das *Bilirubin* indirekt geringgradig erhöht, es besteht vermehrte Sterkobilinogenurie und Reticulozytose bei gesteigerter Erythrozytose im Knochenmark. Die *Milzvergrößerung* ist nicht obligat, kommt jedoch in schwereren Fällen vor und steht wohl mit dem gesteigerten Blutabbau in Verbindung. Die Milz-Exstirpation vermag die Krankheit nicht zu heilen. Die Elliptozyten bleiben gleichartig weiter bestehen. Dagegen sind Besserungen des Zustandes beobachtet worden. In seltenen Fällen kommen auch Unterschenkelgeschwüre (Kirkegaard) sowie Skelettanomalien (Fleischhacker) vor.

Pathogenese: Da bei der Sichelzellanämie auch Elliptozyten vorkommen können, dachte man an eine Verwandtschaft dieser beiden Krankheiten (Damashek). Leitner machte diesbezüglich nähere Untersuchungen, fand jedoch kein Sichelzellphänomen im Kohlensäuremilieu. Demgegenüber will Hoepker aber neustens doch wieder eine Sichelzellbildung in der feuchten Kammer beobachtet haben. Auch wir konnten bei Zugabe von CO₂ in 2 Fällen nichts von Sichelzellen finden. Untersuchungen der Überlebenszeit von transfundierten Elliptozyten ergaben immer (Bungenberg, Kirkegaard, Hage und Larsen) eine Überlebenszeit von nur etwa 11—12 Tagen. Festzustehen scheint, daß die Elliptozyten im Knochenmark noch nicht vorgebildet sind, sondern erst im Plasma die entsprechende Form annehmen. In erster Linie scheint ein *zellulärer Faktor* bei der Anomalie beteiligt zu sein. Ob auch eine Beeinflussung durch das *umgebende Milieu* stattfindet, ist umstritten (Hoepker). Unsere eigenen Untersuchungen zeigen, daß die Elliptozyten an sich durch unsere angewandten Methoden in ihrer Hämolysereitschaft nicht zu erfassen sind. Wir vermuten bei Elliptozytenhämolysen daher einen zusätzlichen plasmatischen oder Milzfaktor.

Die Prognose des Leidens ist günstig. Eine besondere Behandlung ist meistens nicht nötig. Bei schweren Fällen kommt die Milz-exstirpation in Frage.

e) Die makrozytäre familiäre hämolytische Anämie, Typus H a d e n

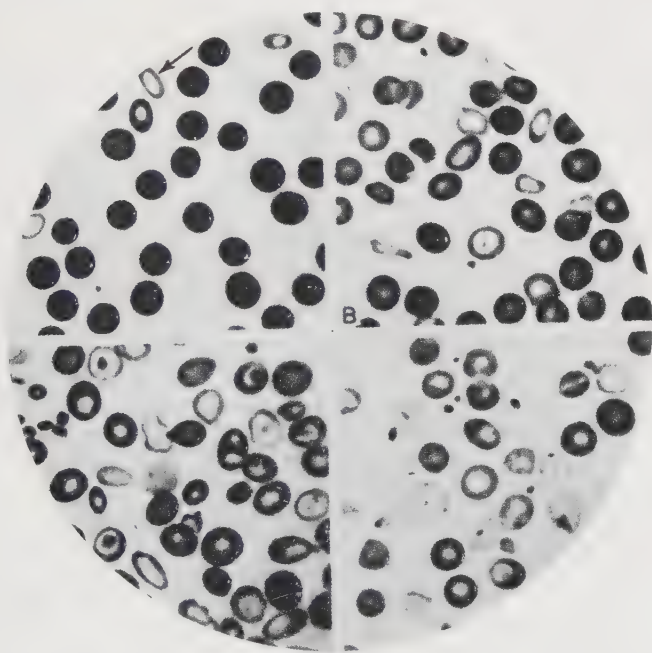
Im Jahre 1947 publizierte H a d e n Beobachtungen über acht Kranke in zwei Familien, von denen alle Zeichen hämolytischer Anämie aufwiesen. Sie hatten vergrößerte Milz, mehr oder weniger ausgesprochene Anämie, erhöhte Reticulozytenwerte und eine Bilirubinämie vom indirekten Typus. Im Gegensatz zur konstitutionellen hämolytischen Anämie waren die roten Blutkörperchen von normaler Form. Sie zeigten sogar deutliche Tendenz zur Makrozytose. Sphärozytose konnte nicht gefunden werden und die osmotische Resistenz war vollständig normal. In einer Familie war besonders bemerkenswert der hohe Prozentsatz von basophil punktierten Zellen. Hämoglobinämie wurde mehrfach festgestellt, was darauf hindeutet, daß es sich um eine intravasale Hämolyse handelt. Der verantwortliche Defekt für den erhöhten Blutabbau liegt nach H a d e n vermutungsweise im Stroma der roten Blutkörperchen. Experimentell konnte nachgewiesen werden, daß die Erythrozyten spontan weiter hämolysieren, wenn sie stehengelassen werden und gewaschene Erythrozyten fallen der Hämolyse anheim, wenn sie mit normalem Plasma gemischt werden. Komplement scheint dafür nicht nötig zu sein. Dadurch unterscheidet sich die Affektion somit vor allem auch von der nächtlichen Hämoglobinurie Typus Marchiafava. Bei einem Kranken wurde die Splenektomie ausgeführt, jedoch ohne besonderen Erfolg. Im Gegenteil, die Anämie wurde ausgesprochener und die Reticulozyten sowie die Bilirubinämie dauerten weiter an, bis plötzlich der Tod eintrat. Eine Autopsie wurde leider nicht ausgeführt.

Besondere Messungen an den Erythrozyten der beiden Familien ergaben Erythrozytendurchmesser bis 8,2 μ . Der minimale Durchmesser betrug 7,5 μ . Die Dicke der Erythrozyten stieg nie über 2,15 μ . Der Hämoglobingehalt der Erythrozyten schwankte zwischen 58 und 87%. Der Färbe-Index lag teilweise leicht über, teilweise leicht unter 1. In der Familie b, die die basophil punktierten Zellen zeigte, betrugen diese maximal in einem Falle 47%. Die Reticulozyten schwankten zwischen 14 und 150%. Im Plasma konnten nie Agglutinine festgestellt werden.

Zweifelloos handelt es sich bei der Krankheit um ein vererbbares Leiden, das bis heute noch nicht beschrieben worden ist und das weiterer Untersuchungen bedarf.

f) Die hereditäre geschlechtsgebundene hämolytische Anämie (Rundles und Falls)

Im Jahre 1946 haben Rundles und Falls 2 Familien beschrieben, bei denen in verschiedenen Generationen bei den männlichen Mitgliedern eine hypochrome, mikrozytäre Anämie mit Splenomegalie und gelegentlich Hepatomegalie festgestellt werden konnte. Die weiblichen Glieder vererben wohl die Affektion von einer Generation auf die andere, zeigen aber bei genauer Untersuchung nur leichte Blutveränderungen und geringgradige Milzver-



Hämolytische Anämie, Typus Rundles und Falls. → = besonders schlecht hämoglobinierte Erythrozyten (nach Rundles und Falls).

größerung. Zu einer klinisch manifesten Anämie kommt es jedoch bei den weiblichen Gliedern nie.

Hämatologisch hat die Affektion mit der *Mittelmeeranämie* gewisse *Berührungspunkte*. Sie ist wie diese hypochrom mikrozytär und zeigt im Blutbild ebenfalls typische *Elliptozyten*. Diese sind besonders schlecht hämoglobiniert. In den Abbildungen sind auch einzelne *Zielscheibenzellen* sichtbar. Auftreten von Erythro-

blasten wurde nur in einem Falle vorübergehend gesehen. Die osmotische Resistenz der Erythrozyten war normal bis leicht erhöht. Die Reticulozytenzahl war hoch normal, in einzelnen Fällen deutlich erhöht. Ein Subikterus konnte nie gefunden werden. Splenektomie brachte, wie bei der Mittelmeeranämie, keine Besserung. Knochenveränderungen konnten röntgenologisch nicht gefunden werden, trotzdem in einzelnen Fällen der Hämoglobinspiegel dauernd 50% oder sogar darunter betrug.

Während in der einen beobachteten Familie das Leiden relativ gutartig war, stellten die Autoren in der zweiten Familie fest, daß in 5 Generationen mindestens 16 männliche Mitglieder an der *Anämie gestorben waren*. Der Tod trat entweder als Kind oder in früher Jugend ein.

Es besteht kein Zweifel darüber, daß die Affektion hämolytischen Charakter hat und daß gewisse Beziehungen zur Thalassämie bestehen. Der eigenartige Erbgang scheint dadurch bedingt zu sein, daß die *Abnormalität bei weiblichen Gliedern rezessiv ist*.

g) Die familiäre geschlechtsgebundene mikrozytäre hypochrome Anämie mit Elliptozytose (Cooley)

1945 publizierte Cooley eine Beobachtung über zwei männliche Patienten mit einer eigenartigen Anämie. Die weitere Untersuchung ergab, daß 17 weitere *männliche Mitglieder* der Familie in 5 Generationen anämisch waren, währenddem die weiblichen Glieder überhaupt nicht affiziert waren.

Untersucht wurden zwei Knaben im Alter von 9 und 13 Jahren. Beide waren von Geburt auf blutarm. Hämoglobin ca. 30%. Färbindex deutlich unter 1. Reticulozyten nicht erhöht. Osmotische Resistenz 0,48—0,20. Keine Bilirubinämie. Mehr als 50% aller Erythrozyten hatten *elliptische Formen*, teilweise waren sie auch wurst- oder stäbchenförmig. Im ganzen war die Anämie *mikrozytär*. Es bestand Neigung zu *Fragmentation* und das Hämoglobin hatte die Eigenschaft, sich ganz ringförmig an der Peripherie anzusammeln. Bei Behandlungsversuchen mit Eisen stieg wohl die Erythrozytenzahl sogar auf übernormale Werte, der Hämoglobingehalt der Zellen konnte jedoch nicht erhöht werden. Bei einem Patienten wurde die Milz entfernt. Diese wog 330 g, zeigte Zeichen allgemeiner Hyperplasie und Zeichen extramedullärer Hämatopoese. Nach der Operation kam es zu vorübergehendem Anstieg des Hämoglobins und einem Abfall der Elliptozyten zugunsten von runderen Formen. Eine entscheidende Besserung trat jedoch nicht

ein. Im Knochenmark fand sich normale Ausreifung, hingegen zeigten die reifen Erythrozyten bereits elongierte und nadelartige Formen mit ausgesprochener Anisozytose. Die unreifen Zellen waren durchaus normal.

Im Unterschied zur gewöhnlichen Elliptozytose werden die weiblichen Mitglieder gar nicht befallen. Auch von den Eltern der beiden Kranken zeigte keines hämatologische Veränderungen, wohl aber die Brüder der Mutter. Bemerkenswert ist die absolute Therapieresistenz und die *Neigung zu Polyglobulie* (aber ohne Vermehrung des Hb-Gehaltes der Zelle) bei Behandlungsversuchen.

Auch diese Affektion scheint der Thalassämie ziemlich nahe zu stehen. In den Abbildungen von Cooley finden sich tatsächlich auch einzelne Zielscheibenzellen. Die maximale osmotische Resistenz ist bei beiden Affektionen erhöht. Der Unterschied liegt vor allem in dem eigentümlichen *geschlechtsgebundenen* Erbgang und hat damit mit der vorstehend beschriebenen Affektion von Rundles und Falls sehr enge Berührungspunkte, sofern sich die beiden Krankheitsbilder nicht überhaupt decken.

h) Die familiäre hämolytische Anämie bei Philippinern (Stranski und Regala)

Die Autoren beschreiben eine bisher nicht aufgefundene chronische familiäre hämolytische Anämie bei 10 Personen. Sie ist charakterisiert durch das frühzeitige Auftreten in der Kindheit und durch die Schwere ihrer Symptome; hämolytische Krisen im Verlauf sind beobachtet worden. Es besteht eine dauernde Erythroblastose im peripheren Blut. Auch das Knochenmark zeigt eine extreme Erythroblastose, mit vorwiegend ganz unreifen Zellen. Sphärozyten werden nicht gefunden und die *osmotische Resistenz ist vollständig normal*. Die Anämie ist *mikrozytär* und *hypochrom*. Die Milz ist *vergrößert*; nach Entfernung des Organs verbessert sich die Anämie und der Subikterus geht zurück. Es tritt dann aber eine deutliche Makrozytose und eine Hyperchromie auf. Unmittelbar nach der Splenektomie kommt es zu einer exzessiven Erythroblastose im Blut, die Werte bis zu 200 000 pro Kubikmillimeter erreicht. Das Leiden wurde bis jetzt nur bei Philippinern gefunden. Die Erythroblastose hat *gewisse Beziehungen zur Cooley-Anämie*, von der sich die Affektion jedoch durch die normale osmotische Resistenz und die günstige Reaktion auf Splenektomie unterscheidet. Außerdem wurden nie Knochenveränderungen beobachtet.

i) Familiäre Erythroblastose mit verminderter osmotischer Resistenz (Debler)

Diese Form wurde 1939 von Debler beschrieben. Die Beobachtung bezieht sich auf 2 Geschwister, die *wenige Monate nach der Geburt* eine starke hypochrome Anämie mit Infantilismus, hochgradiger Milz- und beträchtlicher Leberschwellung entwickelten. Im Blut fanden sich konstant zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen. *Die osmotische Resistenz war deutlich herabgesetzt.* Im Gegensatz zur kongenitalen hämolytischen Anämie zeigten die Mikrozyten ausgesprochene Dellen im Zentrum, und bei der Berechnung war ihr Volumen entschieden kleiner als die der typischen Sphärozyten. Nach der Milzexstirpation besserte sich der Gesundheitszustand der beiden Kinder. Die Erythroblasten verschwanden aus dem Bluthild, und die allgemeine körperliche Entwicklung normalisierte sich rasch.

Der familiäre Charakter der Affektion wird dadurch bewiesen, daß auch die *Erythrozyten des Vaters* eine ausgesprochen verminderte Resistenz gegen hypotonische Kochsalzlösung aufwiesen. Weitere Sippschaftsuntersuchungen konnten jedoch nicht durchgeführt werden.

k) Die familiäre Methämoglobinämie

Gewöhnlich unterscheidet man 1. eine Methämoglobinämie durch exogene Gifte, 2. eine enterogene Methämoglobinämie, bedingt durch ein Zuviel von Nitriten in der Nahrung oder im Trinkwasser (s. Seite 164) und 3. eine familiäre Methämoglobinämie.

In der Literatur sind ca. 20 Fälle von kongenitaler Methämoglobinämie auffindbar, wovon in 9 Fällen *familiäres Vorkommen* bewiesen ist. Die wichtigsten Mitteilungen stammen von Hitzenberger, Dieckmann, Lian, Framusan und Sassier; Denny, Murdock und Rogan; King, Gilchrist und White; Barcroft, Gibson, Harrison und McMurray; Finch; Hoerlein und Weber.

Die Symptome entsprechen einer Hypoxämie und bestehen in allgemeiner Müdigkeit, Kopfwahl, bei Anstrengung rasche Ermüdbarkeit und Atemnot, allgemeine Zyanose mit leicht bräunlichem Einschlag. In schwereren Fällen ist das Herzminutenvolumen deutlich erhöht.

Makroskopisch hat das Blut dunkle *Schokoladenfarbe*. Es findet sich eine kompensatorische Polyglobulie mit entsprechend erhöh-

tem Hämoglobingehalt. Wird das Hämoglobin jedoch gasanalytisch bestimmt, so erhält man wegen des inaktiven Methämoglobins bedeutend niedrigere Werte. Die Reticulozyten sind erhöht. Die Erythrozyten haben normales Volumen. Die Gesamtleukozytenzahl ist normal. Eine Bilirubinerhöhung im Serum ist meist nicht nachweisbar. Im Urin findet sich zuweilen eine Urobilinogenurie. Auch wurde schon vermehrtes Urorosein (Barcroft) festgestellt.

Diagnose: Diese stützt sich auf den spektroskopischen Nachweis von Methämoglobin, bzw. Methämalbumin. Vermutet kann die Krankheit werden durch die graublaue Haut der Patienten, durch die schokoladenbraune Farbe des Blutes, die auch beim Schütteln an der Luft nicht in die Farbe des Oxyhämoglobins übergeht.

Messungen haben ergeben, daß bei kongenitaler Methämoglobinämie bis zu 40% des Hämoglobins durch den inaktiven Farbstoff ersetzt sind.

Pathogenese: Wir wissen, daß normalerweise innerhalb des Erythrozyten 1—2% des Hämoglobins zu Methämoglobin oxydiert ist (Van Slyke, Roughton und Drabkin). Dieses physiologische Methämoglobin wird durch ein enzymatisches System, in welchem Glukose und Laktate besonders wirksam sind, ständig wieder zu Oxyhämoglobin reduziert (Warburg, Kiese). Die allgemeine Auffassung geht heute dahin, anzunehmen, daß bei der Krankheit ein Defekt des *reduzierenden Systems erblich übertragen* wird (Barcroft, Gibson, Harrison und McMurray). Einerseits ist es ein Defekt des Coenzymfaktors I (Barcroft, Gibson und Harrison), anderseits aber auch ein Defekt des Coenzym II (Kiese und Schwartzkopf), welche ursächlich hineinspielen. Man könnte auch an eine *abnormal rasche Bildung* des Farbstoffes denken, der nicht genügend rasch wieder abgebaut werden kann. Dieser Mechanismus scheint aber bei der familiären Form nicht in Frage zu kommen, sondern gilt eher für die toxische Methämoglobinämie. Als dritte Möglichkeit wird auch an die Anwesenheit eines *abnormalen Typs von Methämoglobin* gedacht, der durch den normalen Reduktionsmechanismus nicht reduziert werden kann. Diese Voraussetzung gilt aber vor allem für das Sulfhämoglobin. Hoerlein und Weber haben jedoch kürzlich über einen neuen Typ von Methämoglobin berichtet, der vielleicht diesem Mechanismus entspricht (siehe unten).

Die familiäre Methämoglobinämie wird *rezessiv vererbt*, und es sind Beobachtungen vorhanden, die *mehrere Generationen* betreffen. Über *einen dominant vererbbaaren Typ* haben Hoerlein und Weber publiziert. Sie beobachteten 8 Fälle in 4 Generationen. Als etwas Besonderes stellten sie, wie oben erwähnt, ein *atypi-*

sches Methämoglobin fest mit einem maximalen Absorptionsstreifen bei 600 $\mu\mu$ und nicht bei 630 wie beim gewöhnlichen Methämoglobin. Die Autoren glauben, daß es vor allem der Globinanteil ist, der das abweichende optische Verhalten bedingt.

Therapie: Zur Behandlung wird einerseits *Methylenblau* empfohlen, das in Dosen von 1 mg pro Kilogramm Körpergewicht bei Erwachsenen und 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht bei Kindern langsam injiziert wird (eine 1%ige Lösung wird durch Parke Davis in den Handel gebracht und davon bei Erwachsenen ca. 7 ccm injiziert. In der Schweiz ist ein Präparat «Helthion» der Firma Helvapharm im Handel).

Methylenblau kann in höheren Dosen jedoch auch oxydierend wirken und so zu einer Vermehrung von Methämoglobin führen. Aus diesem Grunde wurde versucht, *Ascorbinsäure* anstatt Methylenblau zu injizieren. Die bisherigen Erfolge sind recht befriedigend. Es werden 200—300 mg täglich i. v. injiziert. Dabei konnte z. B. durch King und Mitarbeiter innerhalb einer Woche ein Anstieg der Hämoglobinkapazität von 10 auf 14% festgestellt werden. Carnick fand nach einer einmaligen Injektion von 200 mg Ascorbinsäure i. v. einen Abfall des Methämoglobins von 3,6 g in 4 Stunden auf 1,9 g. Innerhalb von Wochen geht dann auch die Polyglobulie und das erhöhte Hämoglobin wieder auf die Norm zurück. Später genügt perorale Ascorbinsäure- und Methylenblaubehandlung.

Die *Prognose* des Leidens ist günstig. Todesfälle sind bis jetzt nicht beschrieben worden. Zu berücksichtigen ist selbstverständlich, daß die kompensatorische Polyglobulie und das sekundär erhöhte Minutenvolumen des Herzens zu vorzeitigen Abnützungserscheinungen am Kreislaufapparat führen können.

1) Die hereditäre nicht sphärozytäre hämolytische Anämie (Crosby)

1950 beschrieb Crosby eine dominant vererbbare, bei 9 Familienangehörigen in zwei Generationen von britisch-französischer Abstammung beobachtete hämolytische Anämie, die anscheinend nicht sphärozytär ist (normale Geldrollenbildung) und eine normale osmotische und mechanische Resistenz hatte. In der gleichen Familie zeigte sich eine ebenfalls vererbbare Brachycephalanie, wobei vier Mitglieder sogar diese Mangelbildung kombiniert mit Anämie zeigten. Letztere ist normo-makroanisozytär und normochrom. Leichte Bilirubinämie. Im Stuhl deutlich vermehrte Urobilinkörper. Als Besonderheit fand sich im Urin *Porphobilinogen*,

ein Dipyrrol, das dem Uroporphyrin nahesteht und eine positive Aldehydreaktion gibt. Die Erythrozyten zeigten verminderte Überlebenszeit. Im Plasma fanden sich weder bivalente noch univalente Antikörper irgendwelcher Art. Die Milz war nicht vergrößert und eine Splenektomie brachte keine Besserung.

Bezüglich der Vererbung hat die Krankheit Beziehungen zum konstitutionellen hämolytischen Ikterus; im übrigen scheint aber eine Porphyrinstoffwechselstörung vorzuliegen, wobei diese im Erythrozytenaufbau- oder Abbaumechanismus liegen kann.

2. Nicht familiäre kongenitale Störungen

Hierher gehören alle angeborenen Defekte, die zu hämolytischen Vorgängen Veranlassung geben, ohne daß ein familiäres Auftreten der betreffenden Störung beobachtet worden wäre. Bei gewissen Defekten ist die Ursache bekannt. So bei all denen, die durch bestimmte Blutgruppen, Blutfaktoren oder Rhesus-Konstellationen der Eltern bedingt sind (heterospezifische Graviditäten).

Diese Krankheiten sind auf Seite 198—201 genannt. Es ist zu erwarten, daß in Zukunft auch bei andern angeborenen Hämolyse die genaue Ursache gefunden werden wird und daß vielleicht eine andere Klassifizierung dieser Affektionen möglich sein wird. Es werden hier auch Krankheiten eingereiht, die bei Geschwistern aufgetreten sind, aber nicht in mehreren Generationen zur Beobachtung kamen.

a) Die konstitutionelle hyperchrome Elliptozytenanämie (F a n c o n i)

F a n c o n i beobachtete von Geburt auf während 13 Jahren ein Kind mit einer Anämie, die zuerst perniziosaartig war, später dann aber unter dem Namen hyperchrome Elliptozytenanämie in die Literatur eingeführt wurde.

Das Blutbild hat teilweise Ähnlichkeit mit einer *Perniciosa*. Es findet sich Poikilozytose, starke Anisozytose, Anisochromie. Außerdem aber sehr große elliptische Formen. Der Färbe-Index lag über 1. Die Reticulozyten betrugen vor der Splenektomie 20—40%, nachher stiegen sie jedoch an. Die osmotische Resistenz war normal. Im neutrophilen Blutbild fielen, wie bei der *Perniciosa*, Riesenformen und eine Übersegmentierung der Kerne auf. Die Gallenfarbstoffe gingen im Stuhl nach der Splenektomie nicht zurück, sondern stiegen weiter an, die osmotische Resistenz verbreiterte sich nach oben und unten.

Im Knochenmark fand sich starke Erythroblasten- und Proerythroblastenbildung. F a n c o n i glaubt, daß die beobachtete hämolytische Krankheit von der Elliptozyten-Anämie abzugrenzen sei. Die Erhöhung des Farbe-Indexes allein erlaubt jedoch die Abgrenzung nicht, da ein solcher auch bei der gewöhnlichen Elliptozytenanämie gefunden werden kann. Dagegen berechtigt das perniziösi-forme Blutbild zweifellos, die Krankheit besonders einzureihen. Zu betonen ist, daß die Störung zwar kongenital, aber nicht familiär ist. F a n c o n i glaubt, daß sie *durch Mutation* entsteht.

b) Die kongenitale hämolytische Anämie mit spontaner Innenkörperbildung

Einen ersten derartigen Fall hat Willi beschrieben.

Es handelte sich um ein Neugeborenes mit Mongolismus und kongenitalem Herzfehler, das schon gleich nach der Geburt eine Exsikkose und *Erythroblastose* zeigte. Ob es sich um Rhesus-Konstellation handelte, ist aus den Angaben nicht zu ersehen. Im Verlauf der Neugeborenen-Zeit kamen weitere vorübergehende Störungen, wie schwere Gerinnungsstörungen, Thrombopenie, Hämaturie, Ödeme und eine eigentümliche *Innenkörperbildung* in den Erythrozyten zur Beobachtung. Diese war bereits in den ersten Tagen nach der Geburt in geringem Grade vorhanden. Am 7. Tag erreichte diese den Höhepunkt von 225% und verschwand dann allmählich wieder. Zu einer nennenswerten Anämie und Reticulozytenkrise kam es nicht.

Einen zweiten Fall verdanken wir G a s s e r und K a r r e r.

Es handelte sich um eine lebensschwache, unreife Frühgeburt mit starker Hypoprothrombinämie, bei der am 2. Lebenstag intensiver *Ikterus* und *passagere* Ödeme auftraten. Eine Rhesus-Konstellation war nicht vorhanden. Am 10. Lebenstag Purpura, im peripheren Blutbild enorme Anisozytose mit Auftreten von *Mikrosphärozyten*, sowie Erythrozyten mit reichlichen Kernresten (Chromatinstäubchen, Howel-Jolly-Körperchen). Die Vital-Färbung zeigte eine *schwere Innenkörperbildung* mit nur geringgradiger Reticulozytenvermehrung. Im Knochenmark nur mäßige Erythroblastose mit Vermehrung der Monozyten, der Eosinophilen, sowie mit Gallepigment beladenen Makrophagen. Die *Resistenz* der Erythrozyten war *herabgesetzt* (0,52—0,30), das Serumbilirubin war hoch. Exitus am 18. Lebenstag. Die Autopsie ergab Anämie und Ikterus sämtlicher Organe. Hämosiderose von Milz, Leber und Milz waren auffallend klein. In der inneren Rindenschicht der einen Nebenniere fanden sich abnorme, auffallend große Riesenzellen mit großen polymorphen Kernen.

G a s s e r hat nach dem zuerst beobachteten Fall noch ein weiteres Neugeborenes mit der gleichen Innenkörperbildung gesehen, wobei diesmal jedoch eine Rhesuskonstellation vorlag.

G a s s e r und K a r r e r diskutieren, ob die beobachtete spontane Innenkörperbildung mit derjenigen durch toxische Einflüsse identisch ist oder nicht. Sie stützen sich diesbezüglich auch auf Beobachtungen von M o e s c h l i n, der die spontanen Innenkörper als *einkernige Pseudoreticulozyten* bezeichnet und von den echten Innenkörpern scharf abgrenzt. Die *spontanen Innenkörper*

haben tatsächlich auch morphologisch gewisse Besonderheiten. Sie sind nicht so schön rund wie die toxisch bedingten Innenkörper, sondern sind bald *kantig oder rosettenartig*. Die Größe ist aber differentialdiagnostisch nicht verwertbar. Bald sind sie größer als gewöhnliche Innenkörper, bald aber etwas kleiner. Es scheint die spontane Innenkörperbildung eng mit einer *Aplasie oder sekundären Atrophie der Milz* und mit *hämolytischen Prozessen verbunden* zu sein. Ob die hypoplastische Milz dabei die abbaureifen Erythrozyten nicht verarbeiten kann (Willi) oder ob eine pressorische Wirkung auf das Knochenmark verkleinert ist und minderwertig zur Ausschwemmung gelangte Erythrozyten rasch wieder abgebaut werden, ist meines Erachtens noch nicht entschieden. Auch die von Willi zur Diskussion gestellten intrauterin wirksamen Toxine bedürfen noch näherer Erforschung.

c) Konstitutionelle Anfälligkeit zu Hämolysen

Theoretisch besteht ohne weiteres die Möglichkeit, daß scheinbar normale Erythrozyten gegenüber Infekten und Drogen in bezug auf Hämolyseneigung besonders empfindlich sind. Wenn ein solcher *individueller Faktor* nicht bestehen würde, wäre es ja schließlich auch nicht erklärlich, wieso bei den großen Mengen von Sulfonamiden, die verabreicht worden sind und noch heute täglich verabreicht werden, einzelne Leute mit hämolytischen Prozessen reagieren und andere nicht. Selbstverständlich muß dabei berücksichtigt werden, daß die aktuelle Reaktion der menschlichen Blutkörperchen auf verschiedene Ursachen zurückgehen kann, wobei ein Teil angeboren sein mag und ein Teil in äußeren Ursachen zu suchen ist.

Aus diesem Grunde dürften Berichte über familiäre Neigung zu Hämolysen besonderes Interesse beanspruchen.

Cathala und Bernard haben 1947 über *zwei Brüder* berichtet, wovon der eine im Alter von 7 Jahren im Jahre 1941, der andere im Alter von 18 Jahren im Jahre 1946 eine hämolytische Krise durchmachte. Es bestand dabei zunächst eine Periode von initialer febriler Unpäßlichkeit, dann folgte eine Phase mit Destruktion der roten Blutkörperchen, verbunden mit Ikterus, Anämie, Hämoglobinämie, Hämoglobinurie. Das Krankheitsbild war zu dieser Zeit recht schwer. Schließlich setzten Lebervergrößerung und Erbrechen ein, worauf Übergang in Rekonvaleszenz erfolgte.

Im Fall 1 wurde in der Prodromalperiode allerdings Sulfonamid gegeben, und zwar 2 g pro Tag während 3 Tagen, so daß nicht ganz ausgeschlossen ist, daß die Hämoglobinämie auf dieses

Medikament zurückzuführen ist. Untersuchung auf Methämoglobin wurde nicht ausgeführt. Im zweiten Fall war neben Hämoglobin im Serum reichlich Bilirubin vorhanden. Es bestand eine sehr deutliche hepatische Komponente, und es war auffällig, daß die Gerinnungszeit des Blutes bis auf 18 Minuten verlängert war. Untersuchungen über die Prothrombinzeit wurden nicht ausgeführt. Verfasser schlossen einen konstitutionellen hämolytischen Ikterus, eine Kältehämoblobinurie und eine *Marchiafava*sche Hämoglobinurie aus. Sie glauben auch nicht, daß ihre Beobachtungen mit der Lederer-Anämie etwas zu tun haben, insbesondere auch deshalb nicht, weil die zwei Fälle zu ganz verschiedenen Zeiten bei zwei Brüdern beobachtet wurden. Auch eine exogene Intoxikation wie Favismus wurde ausgeschlossen. Beim zweiten Fall beobachtete man noch 4 Jahre später eine leichte Anämie. Die Autoren glauben, daß das Blut der beiden Brüder konstitutionell empfindlich ist, wenn es irgendwelchen hämolytischen Agentien ausgesetzt war.

E. Sekundäre (symptomatische) Hämolysen infolge von endogenen oder infektiös toxischen Stoffwechselstörungen

Hier werden hämolytische Prozesse zusammengefaßt, die auf anderen primären Krankheitsprozessen beruhen. Auf die einzelnen Krankheiten soll weiter unten eingegangen werden. Von besonderem Interesse ist, daß der vermehrte Blutabbau manchmal mit Besserung des Grundleidens verschwindet. Dabei kann es vorkommen, daß eine Milzexstirpation gar keinen Einfluß auf die Hämolyse hat oder aber eine gewisse symptomatische Besserung herbeiführt.

Symptomatische Hämolysen werden besonders bei folgenden Zuständen beobachtet:

1. Bei Perniciosa.
2. Bei Bleianämie.
3. Bei Plasmastörungen.
4. Bei Hypersplenie wegen verschiedener Grundkrankheiten.

1. Die Hämolyse bei der perniziösen Anämie

Früher glaubte man bekanntlich vielfach, daß die perniziöse Anämie als eine bestimmte Form von hämolytischer Anämie an-

zusehen sei. Auch heute noch nehmen wir an, daß bei der Perniciosa eine beträchtlich gesteigerte Destruktion der mangelhaft aufgebauten roten Blutkörperchen vor sich geht. Diese Ansicht stützt sich auf die Beobachtung der ausgesprochenen Phagozytose im RES, auf die Hyperbilirubinämie im Serum, auf die Methämalbuminämie, welche früher als Hämatinämie bezeichnet wurde (Fairley) und auf die vermehrte Urobilinausscheidung im Stuhl (Heilmeyer und Koller). Dagegen ist die Hämosiderose nicht unbedingt ein Zeichen des vermehrten Blutabbaus, indem die Ansicht vertreten werden kann, daß dieses Pigment im RES gespeichert, aber infolge Mangels des hämatopoetischen Prinzips nicht wieder verwertet wird. Die Eisenablagerung in Leber und Milz ist mit der Berlinerblau-Reaktion nachweisbar. Auch das vermehrte Koproporphyrin I im Urin ist mehr im Sinne einer gesteigerten Blutregeneration als eines pathologischen Abbaus zu verwerthen. Bekanntlich ist die Milz gewöhnlich nur wenig und nur in Ausnahmefällen stärker vergrößert. Beim Lebenden ist sie durchschnittlich nur in ca. 3% der Fälle palpabel (Riggs). Erfahrungsgemäß geht die Milz zurück, wenn die Anämie remittiert.

Heilmeyer ist der Ansicht, daß die Zeichen verstärkten Blutabbaus auf eine *beschleunigte Destruktion der fehlerhaft vorgebildeten Erythrozyten* zu beziehen ist. Amerikanische Autoren, insbesondere Watson, glauben dagegen, daß im Knochenmark infolge Stoffwechselstörungen der normale Aufbau des Hämoglobins nicht stattfinden könne und daß das in die fehlerhaft vorgebildeten Erythroblasten nicht einbaubare angebotene Pigment in Form von Bilirubin im peripheren Kreislauf auftauche. Heilmeyer weist aber mit Recht darauf hin, daß bis heute eine Bilirubinbildung im *Hämoglobinaufbau* noch nie gefunden worden sei und die Theorie von Watson aus diesem Grunde sehr unwahrscheinlich sei. Insbesondere müßte man ja verlangen, daß auch der eigentliche Aufbaustoff des Hämoglobins, nämlich das Koproporphyrin III, in vermehrtem Maße im Urin erscheinen würde, was aber nicht der Fall ist.

Gewöhnlich wird angegeben, daß die *osmotische Resistenz* bei der Perniciosa normal sei. In einer größeren Reihe eigener Versuche konnten wir jedoch immer wieder feststellen, daß die minimale osmotische Resistenz bei der unbehandelten Perniciosa an der Grenze der Norm liegt und häufig sogar leicht vermindert ist (siehe S. 127). Noch besser kann das Phänomen erfaßt werden in der von uns auf Seite 126 beschriebenen mechanischen und *osmotischen Inkubationsresistenz*, wobei die minimale Resistenz, insbesondere der unbehandelten Perniciosa, durchwegs und ganz aus-

gesprochen verringert ist. Bei Behandlung normalisiert sich das Phänomen.

Während also von einem prinzipiell anderen Verhalten der roten Blutkörperchen der Perniciosa gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen im Vergleich zum konstitutionellen hämolytischen Ikterus heute nicht mehr gesprochen werden kann, ist ein solches immer noch in bezug auf die *Saponinresistenz* festzustellen. Dies wurde früher schon von Tempka und Braun, Ponder und Rhoads beobachtet. Wir konnten diese Beobachtungen durchaus bestätigen und stellten außerdem fest, daß *nach Behandlung die verminderte Saponinresistenz sich normalisierte* (siehe S. 114). Auch haben wir festgestellt, daß die Resistenz gegenüber Gallensäuren bei der unbehandelten Perniciosa vermindert ist und sich nach Behandlung bessert (siehe Seite 115).

Nach Bang und Orskov ist die Permeabilität der Perniciosa-Erythrozyten gegenüber Glukose, Malonamid und Thioharnstoff gesteigert, währenddem gegenüber Glyzerin ein normales Verhalten beobachtet wird. In dem von uns eingeführten Wärme-Test (siehe S. 119) zeigten die Perniciosa-Erythrozyten eine ganz leicht über der Norm liegende Hämolyse, jedoch in keinem Falle in dem Ausmaße wie sie bei der nächtlichen Hämoglobinurie zu finden ist.

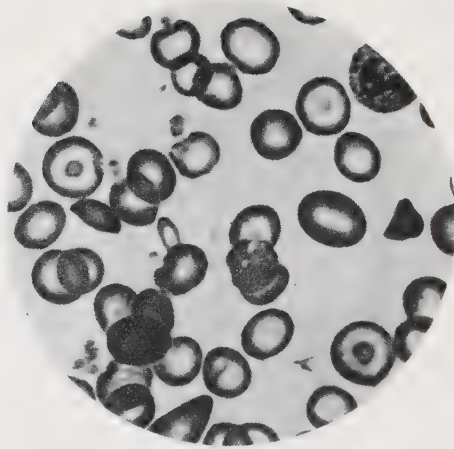
Nach den Untersuchungen von Erickson und Mitarbeitern findet man bei der perniziösen Anämie im Stadium der Dekompensation in den roten Blutkörperchen einen ungefähr normalen Gesamtlipoidgehalt, einen erhöhten Cholesterinestergehalt, aber ein vermindertes freies Cholesterin und verminderte Phosphatide (s. Tabelle auf S. 31). Nach Behandlung gehen diese pathologischen Werte wieder auf normale zurück. Ob die besondere Saponinempfindlichkeit der Zellen sowie die Resistenzverminderung gegenüber Gallensäuren auf diese Lipoidstörungen zurückzuführen sind, ist durchaus naheliegend, aber nicht bewiesen.

Johnson, Freeman und Longini haben festgestellt, daß die Erythrozyten bei dekompensierter Perniciosa gegenüber ihrem eigenen lipämischen Serum (*Verdauungs-Lipämie*) in bezug auf die Hämolyse sehr empfindlich sind. Dieses Phänomen geht nach Leberbehandlung rasch zurück. Die Autoren schließen daraus, daß auch in vivo ein Teil der Hämolyse bei Perniciosa auf das Konto der Verdauungs-Lipämie gehe.

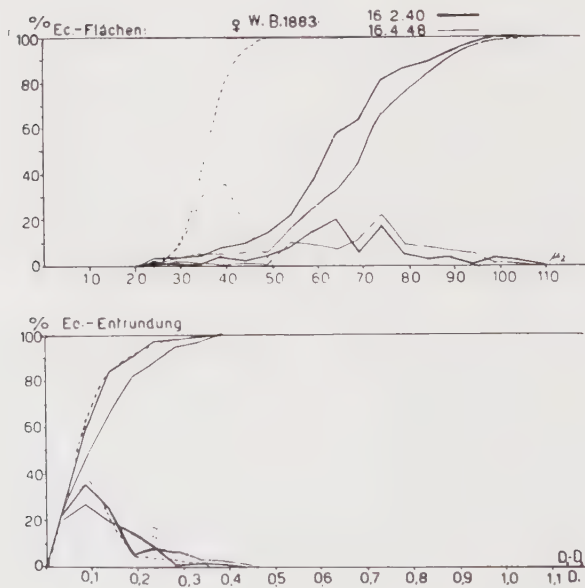
Die Lyssolezithinempfindlichkeit der Zellen ist nach unserer Erfahrung normal.

Vereinzelt wurde auf *besondere Formen* von perniziöser Anämie hingewiesen, die mit einer *verminderten osmotischen Resistenz* einhergingen. So berichtet Moeschlin 1942 über einen derartigen

Fall, wobei er weitere frühere Beobachtungen von Lombardi, Cassano und Tangredi zitiert. Der Fall von Lombardi hatte nur eine wenig erniedrigte Resistenz, wie wir dies häufig an eigenen Fällen beobachtet haben, zeigt also im Prinzip nichts Besonderes. Bei einem Fall von Maroncelli handelt es sich nach Moeschlin nicht um eine Perniciosa, sondern um eine hämolytische Anämie. Relativ häufig kommen Fälle von konstitutionellem hämolytischem Ikterus vor, bei denen *sekundär eine Perniciosa* sich aufpfropft. Erst kürzlich wurde wieder ein solcher Fall von Koerner beschrieben und die Theorie aufgestellt, daß es zur Erschöpfung des Antiperniciosaprinzips im Körper komme, wenn der Blutumsatz in abnormem Maße gesteigert werde (Aufbrauchsperniciosa nach Rohr). Die von Tangredi publizierte Kranke hatte eine deutlich herabgesetzte Resistenz (0,58—0,38), welche sich auf Leberbehandlung vollständig normalisierte. Über andere Besonderheiten dieses Falles ist nichts zu finden. Die von Moeschlin publizierte Patientin hatte eine hochgradig verminderte minimale Resistenz von 0,60, die auf Behandlung wieder auf normale Werte zurückging. Bereits Moeschlin hat festgestellt, daß bei dieser Patientin eine *Milzatrophie* vorliegen mußte, indem sich im Ausstrich ziemlich reichlich Erythrozyten mit Kernresten fanden. Außerdem war der höhere Prozentsatz von sogenannten einkörnigen Reticulozyten (Pseudoreticulozyten) bemerkenswert. Wir selbst hatten Gelegenheit, das Blut dieser Patientin kurz vor ihrem Tode, im Jahre 1948, nochmals zu untersuchen. Trotzdem die perniziöse Anämie nicht besonders dekompensiert war (Hb 78%), war die minimale osmotische Resistenz wiederum vermindert. Insbesondere aber war die *mechanische Resistenz* der Erythrozyten so *hochgradig vermindert*, wie wir dies noch in keinem bisher beobachteten Falle finden konnten (35%). Neben den Zellen mit einkörnigen Reticulozyten und einer exzessiven Makrozytose fanden sich diesmal auch sehr reichlich *Zielscheibenzellen*, die ihrerseits wiederum auf die Milzatrophie hindeuteten. Bei der Autopsie des Falles bestätigte sich dann übrigens diese Vermutung, indem trotz eifrigem Suchen nicht ein Rest einer Milz gefunden werden konnte. Wir selbst haben den Eindruck, daß die ausgesprochen hämolytische Komponente bei dieser Patientin teilweise durch die Perniciosa selbst, teilweise aber durch die Milzatrophie bedingt war, indem diese durch Wegfall der normalen depressorischen Wirkung die Bildung von *Zielscheibenzellen* ermöglichte, die sich, wie wir von der Mittelmeeranämie her wissen, durch eine besondere Empfindlichkeit gegenüber *mechanischen Traumata* auszeichnen (siehe Abbildung).



W.B., ♀. Perniziosa mit Hämolyse und Milzatriphie. Man beachte die ganz enorme Makrozytose, die nicht durch Reticulozyten bedingt ist. Sehr schöne Zielscheibenzellen.



Derselbe Fall. Die Erythrozyten-Flächenkurve zeigt eine Vergrößerung der Zellen bis zu Flächen von $110 \mu^2$, wie wir dies in diesem Ausmaß überhaupt noch nie gesehen haben. Die Rundung der Zellen war 1940 normal, 1948 etwas vermindert.

Auf Grund von verschiedenen Beobachtungen muß auch heute noch angenommen werden, daß bei der Perniciosa eine ganz wesentliche Beschleunigung der Blutdestruktion stattfindet. Die Methämalbuminämie beweist dabei, daß die Hämolyse teilweise *intra-vascular* erfolgt. Teilweise findet sie jedoch in der leicht vergrößerten und in der vermehrten Aktivität sich befindlichen *Milz* statt, was auch aus der Erythrophagozytose in diesem Organ hervorgeht. Schon früher hat man ja beobachtet, daß *Milzexstirpation* das Leiden vorübergehend bessern konnte. Die Ursache des gesteigerten Blutabbaus liegt zweifellos in der Fehlbildung der Erythrozyten, die bis heute teilweise auch chemisch erfaßt werden konnte. Ob daneben noch Plasmafaktoren eine Rolle spielen, ist durchaus zu diskutieren, aber bisher weder in positivem, noch in negativem Sinne entschieden worden.

Bei den perniciosoähnlichen Krankheiten sind die Verhältnisse bezüglich der Hämolyse analog. Bei der *Sprue* wissen wir, daß zwar auch hämolytische Prozesse vorkommen, daß sie aber quantitativ hinter der echten Perniciosa beträchtlich zurückstehen (Koller). Tritt jedoch bei der *Sprue* eine starke Milzatrophy auf und kommt es zu Bildung von Zielscheibenzellen, so wird die Hämolyse infolge der mechanischen Lädierbarkeit der Platyzyten größer.

2. Die Bleianämie

Blutschädigung durch Blei ist bei Wasserleitungsarbeitern schon sehr lange bekannt. Wegen Einschränkung des Gebrauchs von Bleiweiß ist die Gefährdung im Malergewerbe in den letzten Jahren zurückgegangen. Die Entwicklung der modernen Industrie hat jedoch neue Gefahrenmomente entstehen lassen.

Für die Bleivergiftung besteht sicher eine individuelle Disposition. So ist bekannt, daß in industriellen Betrieben einzelne Arbeiter sofort erkranken, während andere jahrelang exponiert sind, ohne Vergiftungserscheinungen zu zeigen. Es sind auch Familien beschrieben worden, in denen besonders viele Mitglieder erkrankten (Lane, Levy).

Die *Bleianämie* ist meistens nicht sehr schwer. Die roten Blutkörperchen sinken selten unter 3 Mill. pro Kubikmillimeter. Der Farbe-Index liegt um 1 oder etwas darunter. In einem sehr ausgesprochenen Falle fand Strecker 2,6 Millionen Erythrozyten, 55% Hb. Im Blutbild findet sich Anisozytose, Makrozytose, weniger häufig Mikrozytose (s. Abb. S. 264). Das Knochenmark zeigt deutlich vermehrte Erythropoese. Gelegentlich kommt es zur Ausschwemmung von Normoblasten. Besonders typisch sind die zahl-

reich anwesenden *basophil punktierten Erythrozyten*, wenn schon darauf hingewiesen werden muß, daß solche Zellen bei jeder Blutregeneration, also auch bei Blutungsanämien, vorkommen. Es ist somit nicht statthaft, nur auf Grund der Beobachtung von einzelnen basophil punktierten Zellen allein die Diagnose einer Bleivergiftung zu stellen. Nur wenn mehr als 300 basophil Punktierte auf eine Million Erythrozyten gezählt werden, spricht der Befund mit den übrigen Daten zusammen für Bleivergiftung. Die basophil Punktierten werden am besten im Giemsapräparat festgestellt. Bei Vitalfärbung mit Brillant-Kresylblau sind sie ebenfalls gut sichtbar und lassen sich nicht von Reticulozyten unterscheiden, so daß die Gesamt-Reticulozytenzahl bei der Vergiftung ebenfalls stark erhöht ist. Heilmeyer glaubt, daß die basophil Punktierten ganz junge Formen von Reticulozyten sind und daß sie im Sinne einer starken Blutregeneration als Folge des vermehrten Abbaus auftreten. McFadzean und Davis haben nun aber nachgewiesen, daß die basophil Punktierten im Gegensatz zu den gewöhnlichen Reticulozyten bei entsprechender Färbung eine *positive* Eisenreaktion geben, somit den *Siderozyten* oder Pappenheimerkörperchen nahestehen oder mit diesen gar identisch sind. Die beiden Autoren wiesen auch nach, daß bei splenektomierten Versuchstieren die basophil Punktierten bei gleichzeitiger Bleivergiftung enorm anstiegen, während bei nicht splenektomierten Tieren die Vermehrung dieser Zellen nur eine mäßige war. Daß Siderozyten nach Entmilzung vermehrt gefunden werden, wurde bereits früher festgestellt. Auf Grund dieser Beobachtung sind die genannten Autoren, wie auch Key, der Meinung, daß die basophile Substanz der getüpfelten Erythrozyten sich von der Substantia reticulofilamentosa der Reticulozyten unterscheiden läßt. Sie glauben, daß es sich nicht nur um Kernreste, wie bei den Reticulozyten handelt, sondern daß mindestens auch teilweise Protoplasmabestandteile daran beteiligt sind. Es ist auch bereits die Vermutung geäußert worden, daß unlösliches Bleiphosphat die Protoplasmastörung bewirke (White). Die Theorie ginge dann dahin, anzunehmen, daß die basophil Punktierten nicht nur junge, sondern auch *fehlgebildete Erythrozyten* sind, welche in der Milz besonders rasch abgebaut werden. Fehlt die Milz, so ist dieser Abbau nicht möglich, und man beobachtet eine zusätzliche Steigerung dieser Formen im strömenden Blut.

Im Sinne einer *Aufbaustörung* der Erythrozyten bei Bleivergiftung sprechen auch die Untersuchungen von Vannotti und Spühler. Sie fanden, daß das Blei den *normalen Einbau des Eisens in den Porphyrinring* verunmöglicht, so daß es zu vermehr-

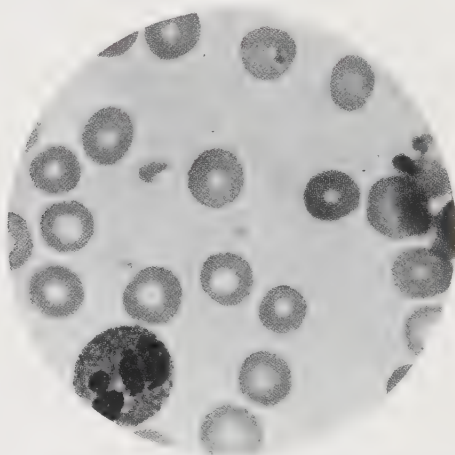
ter Ausscheidung von Koproporphyrin III im Urin kommt, wobei gleichzeitig das Serum Eisen ansteigt. Die Befunde an den basophil punktierten Zellen der oben genannten englischen Autoren sprechen ganz für die Auffassung von Vannotti. Wir selbst haben in einem Falle von Bleivergiftung im Dunkelfeldpräparat über 90% Erythrozyten gefunden, welche stark aufleuchtende körnige Einschlüsse zeigten, die sich nicht von den Reticulozyten unterscheiden lassen. Auch wenn man weiß, daß basophil punktierte Erythrozyten und Reticulozyten im Dunkelfeldpräparat identisch erscheinen, so muß doch betont werden, daß die basophil punktierten Zellen bei der Blei-Intoxikation prozentual einen viel höheren Anteil der Reticulozyten ausmachen als gewöhnlich. Außerdem machen die im Dunkelfeld sichtbaren Zellen mit Einschlüssen im vorliegenden Fall fast 100% aus, während die Reticulozytenzahlen im Brillantkresylblaupräparat nur 60% betrugen. Alle diese Momente scheinen auch zu belegen, daß beim Saturnismus nicht nur eine quantitative Steigerung der Reticulozyten und basophil punktierten Zellen vorliegt, sondern daß die Annahme von qualitativen Störungen naheliegend ist, wobei die Möglichkeit von im Dunkelfeld sichtbaren protoporphyrinhaltigen Einschlüssen im Sinne Vannottis uns durchaus einleuchtend erscheint. Ein ganz ähnliches Dunkelfeldbild haben wir bei schwerer Porphyrie nach Sulfonamidschädigung gesehen.

Neben der Aufbaustörung wird aber auch heute noch von vielen Autoren angenommen, daß das Blei zusätzlich direkt im strömenden Blut die Erythrozyten angreift, die Oberflächen der Zellen derart verändert, daß sie Stechapfelform annehmen, also sphärisch werden (Aub, Fairhall, Minot und Reznickoff). Die roten Blutkörperchen sollen dabei brüchig und gegenüber Mikrotraumata in der Gefäßbahn vermehrt empfindlich werden. Wir selbst konnten jedoch auch mit verfeinerten Methoden bis jetzt *keine erhöhte mechanische oder osmotische Fragilität* nachweisen.

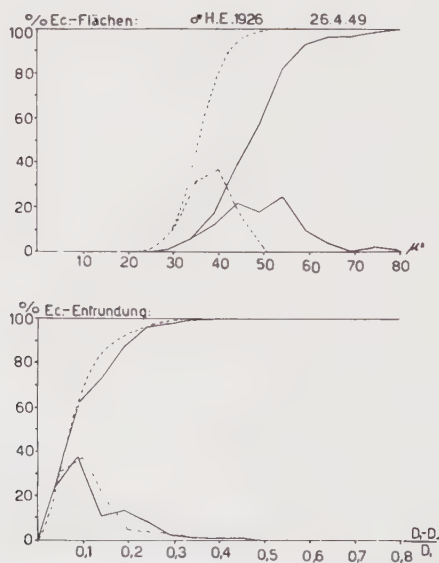
Die chronische Bleivergiftung beruht auf Grund dieser Feststellung in allererster Linie auf einer Aufbaustörung der roten Blutkörper. Diese werden dann allerdings in der Milz vorzeitig wieder zerstört, so daß es dann sekundär zu einem erhöhten Blutumsatz kommt. Eine sichere *intravasale Hämolyse* ist zur Zeit nur bei der *akuten Bleivergiftung* anzunehmen, wie sie nach intravenösen Injektionen beobachtet worden ist (siehe Seite 170).

Abgesehen von der Anämie, den basophil punktierten Zellen ist für die *Diagnose der Koproporphyrin nachweis* wichtig. Deutliche Bilirubinämie ist sehr selten. Gestützt wird die Diagnose weiter

durch den Nachweis eines Bleisaums und die quantitative Bestimmung des Metalls im Blut und Urin. Auf die übrigen klinischen Symptome am Magen-Darm-Trakt und am Nervensystem wird an dieser Stelle nicht eingegangen. Nicht zu vergessen ist bei der Suche



H. E., ♂, 1926. Chronische Bleivergiftung. Deutliche Makrozytose, die über das Maß der vorhandenen Reticulozyten von 50% hinausgeht (Vergr. 1000×).



Derselbe Fall. Die Erythrozyten-Flächen sind alle sehr ausgesprochen vergrößert. Keine besondere Entrundung.

nach toxischen Einflüssen das neuerdings auch bei uns zur Benzinbeimischung verwendete *Bleitetraäthyl*.

Behandlung: Besonders wichtig ist die Prophylaxe. Arbeiter in Blei-Betrieben müssen auf besondere körperliche Reinlichkeit achten. Prophylaktische Gaben von Vitamin C sollen die Anfälligkeit für die Vergiftung verkleinern (Robinson), während Milch wegen ihres Kalziumgehaltes die Absorption von Blei verzögert. Sind die Symptome akut, so empfehlen sich Kalziuminjektionen, die die Mobilisierung des Metalles behindern. Natriumzitrat intravenös (50 ccm einer 2½%igen Lösung oder peroral 4—5 g 3mal täglich) hat den Vorteil, daß seine entsprechende Bleiverbindung wenig dissoziiert ist und darum relativ schadlos ausgeschieden wird. BAL wirkt nicht besonders günstig (Gefahr der Mobilisation). Ein Versuch mit Antidotum metallorum (Sauter S. A., Genève), wobei das Metall als Sulfid ausgeschieden wird, ist unter Umständen angezeigt.

3. Hämolysen durch Veränderungen im Blutplasma

Theoretisch besteht ohne weiteres die Möglichkeit, daß symptomatische Hämolysen bei Stoffwechselkrankheiten entstehen, die mit weitgehenden Störungen der Plasmazusammensetzung einhergehen. Bis heute sind jedoch sichere derartige Fälle nicht bekannt geworden. Dagegen wissen wir von endogenen Toxinen, so von gewissen Tumoren, welche Gifte abgeben, die speziell schädigend auf die Erythrozyten wirken. So hat Naegeli ein *hämolyisierendes Hypernephrom* beschrieben, das entfernt wurde, worauf die Hämolyse verschwand. Damashak berichtet über einen ähnlichen Fall einer *Dermoidzyste*, und schließlich müssen manche *Schwangerschaftsanämien* als endogen toxische Hämolysen erklärt werden. Beobachtungen sind aber gemacht worden, die darauf hindeuten, daß Tumorgifte manchmal streng spezifisch auf individuelle Erythrozyten gerichtet sind, d. h. daß eine Sensibilisierung derselben vorausgeht. Damit handelt es sich aber bereits wieder um Antikörper, die in ihrer Gesamtheit auf S. 180 ff. besprochen sind. Tierexperimentell hat man festgestellt, daß *Indolbildung* besonders schädigend auf Erythrozyten einwirken kann (Rhoads, Barker und Miller). Es kann darum vermutet werden, daß bei der noch ziemlich unklaren *renalen Anämie* des Menschen die Indolbildung einen gewissen Einfluß auf die Schädigung der Erythrozyten und das Knochenmark haben kann. Auf jeden Fall konnten wir zum mindesten bei einem Teil von renalen Anämien (welche sich besonders durch Normochromie und Anisozytose auszeichnen) eine deutliche hämolytische Komponente nachweisen.

4. Hämolytische Prozesse durch Störungen der Milzfunktion

Die Einflußnahme der Milz auf den Blutabbau im Knochenmark und den Abbau im Organ selbst ist schon lange bekannt. 1899 haben Rendu und Vidal den Zusammenhang zwischen Hyperaktivität der Milz und Cytopenie festgestellt. Frank prägte 1915 den Begriff der Aleukia splenica und Morawitz-Eppinger haben 1920 den Begriff des «Hypersplenie-Syndroms» eingeführt.

Die verschiedenen Milzfunktionen können sich teilweise überschneiden, was die Übersicht der funktionellen Störungen erschwert. In Anlehnung an die Auffassung von Rohr halten wir folgende Einteilung für unsere Fragestellung für zweckmäßig:

A. Milzüberfunktion

1. Hämolytische Hypersplenie

mit gesteigertem Blutabbau in der Milz wegen
erhöhter Tätigkeit des R.E.S.
erhöhter Tätigkeit der Zellphagozytose
erhöhter Tätigkeit der Lysolezithine
vermehrter Immunkörperproduktion
vermehrter Stase

klinisch auftretend:

bei eigentlichen hämolytischen Krankheiten

bei andern Blutkrankheiten (Leukämie, Perniciosa, Myelom, Erythroleukämie)

bei Krankheiten des R.E.S. (Lymphogranulom, Leberzirrhose, Drüsenerkrankungen, Cholangitis, Hepatitis)

bei Milzaffektionen (Tbc., Malaria, Lues, Sarkom, Morbus Gaucher, Morbus Niemann-Pick, Xanthomatose)

bei unspezifischer Milzvergrößerung (Milzvenenthrombose).

2. Depressorische Hypersplenie

hormonale Drosselung der Knochenmarksfunktion mit selektiver oder kombinierter Wirkung auf

Erythropoese

Leukopoese

Thrombozytogenese

Klinisch verläuft das Syndrom, wenn es in reiner Form auftritt, ohne Hämolyse, kann jedoch unter Umständen mit hämolytischer Hypersplenie kombiniert sein und dann ebenfalls hämolytische Symptome bewirken.

Tritt häufig bei Leberzirrhose (Banti-Syndrom), Morbus Gaucher, Morbus Niemann-Pick, Milztuberkulose und Felty-Syndrom auf.

B. Milzunterfunktion

1. Hyposplenie mit vermindertem Blutabbau in der Milz

bei verminderter Tätigkeit der einzelnen Systeme des Organs. Klinisch auftretend bei primärer Milzplasie, Milzhypoplasie und sekundärer Milzatrophy, z.B. im Alter und bei Sprue. Bei sehr ausgesprochener Organverkleinerung kann die intravasale Hämolyse wieder zunehmen, dies wegen der verstärkten Lädierbarkeit der nicht voll ausgereiften Zellen (Zielscheibenzellen).

2. *Hyposplenie mit verminderter Drosselung des Knochenmarks*

Häufig primär bedingt durch Knochenmarkskrankheit, z. B. Myelosklerose, Cooley- und Sichelzellanämie.

Minderwertige Erythrozyten werden trotz der depressorischen Tätigkeit unter Umständen in der Milz vermehrt abgebaut, was zu einem Milztumor führen kann. Je nachdem ist eine Splenektomie in diesen Fällen nutzlos oder bedingt wirksam.

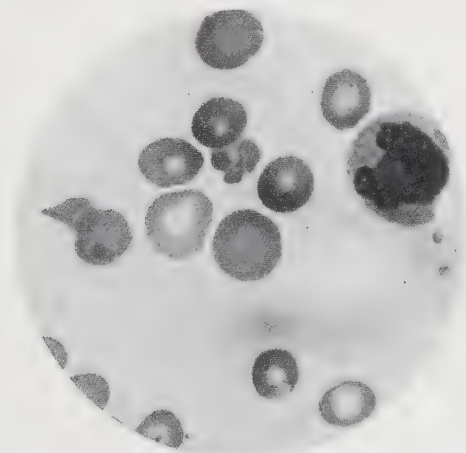
Es muß betont werden, daß die Milzfunktion bei den genannten Zuständen häufig nicht allein für eine vermehrte Hämolyse maßgebend ist, sondern daß eine direkte *bakteriell-toxische* Wirkung, eine *Immunkörperwirkung* oder eine qualitative *Aufbaustörung* der Erythrozyten damit kombiniert sein kann. Wir selbst haben aber z. B. noch nie, wie *Singer*, *positive Coombs-Reaktionen* bei diesen symptomatischen Hämolysen gefunden.

Lymphatische Leukämie

Fälle sind beschrieben von *Damashek*, *Heilmeyer* und *Neumann*. Interessant ist auch eine Mitteilung von *Feuchtinger*. Die osmotische Resistenz war in diesem Falle minimal bis über 0,7 vermindert. Die Reticulozyten schwankten dauernd um 200%. Das Bilirubin betrug 3—4 mg%. Es wird dabei auf ähnliche Fälle von *Paschkis*, *Fleischhacker* und *Seyfried* sowie *Klima* hingewiesen.

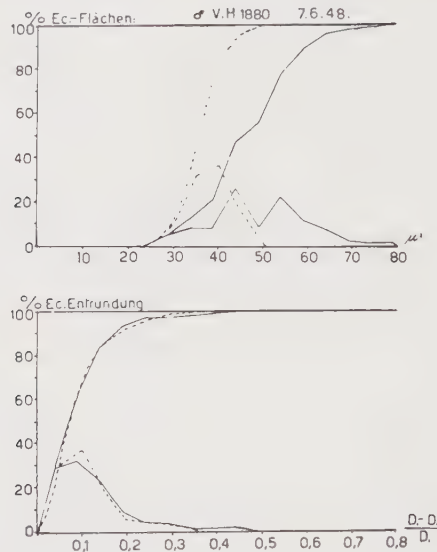
Myeloische Leukämie

Sie führen weniger häufig zu hämolytischen Reaktionen als die lymphatischen Leukämien. Es sind jedoch Fälle von *Brill* und



V. H., ♂, 1880. Hypersplenische Hämolyse bei chronischer myeloischer Leukämie. Deutliche Makro- und Anisozytose. Einzelne Poikilozyten. (Vergr. 1000×).

von Davis beschrieben worden. Einen anderen Fall beobachteten wir selbst.



Derselbe Fall. Erythrozyten-Flächen stark vergrößert. Rundung normal. Makrosphärozytose und verminderte osmotische Resistenz. Erythrozytendicke 2,8 μ .

V.H., 68jährig: Wurde im Mai 1948 beobachtet, nachdem er sich seit 2 Jahren ziemlich müde fühlte, was zur Feststellung einer Anämie und einer myeloischen Leukämie führte. Am 20.5.1948 Hämoglobin 24%, Erythrozyten 1,8 Millionen, Farbe-Index 0,66. Leukozyten 1500 mit 5% unreifen und halbreifen Myelozyten im Ausstrich. Thrombozyten 55 800. Reticulozyten 44%. 14% Normoblasten auf 100 Leukozyten. Das rote Blutbild zeigte ausgesprochene Anisozytose, ziemlich ausgesprochene Makrozytose, wenige Mikrozyten, deutliche Polychromasie und Poikilozytose. Bilirubin indirekt 2,05 mg%, direkt Spuren. Takata schwach positiv. Galaktoseversuch negativ. Prothrombinkonzentration 50%. Im Urin Bilirubin negativ, Urobilin negativ, Urobilinogen positiv. Serumeisen 135 γ %. Wassermann-Reaktion angedeutet positiv, Kahn positiv. Auch auf Syntavit stieg die Prothrombinkonzentration nicht auf über 50%. Eiweiß im Serum 5,4%. Rhesus-Faktor positiv. Im Plasma keine kompletten und inkompletten Antikörper. Die Leber überragte den Rippenbogen um 2 Querfinger. Die Milz reichte bis ins kleine Becken herunter und hatte einen Längsdurchmesser von 25 cm. Sternalmark konnte keines erhalten werden. Bei einer Milzpunktion zeigte sich eine starke Erythropoese in der Milz. Es fanden sich dort auch nekrotische Partien. Senkungs-Reaktion 76 mm in der 1. Stunde. Innerhalb von 2 Wochen erhielt Patient 9 Transfusionen, wobei das Hämoglobin jedoch maximal nur auf 50% anstieg. Die osmotische Resistenz betrug 0,54—0,34%, die mechanische Resistenz 4,6% (vermindert). Die Lysolezithinresistenz der Erythrozyten war normal. Auch zeigte die Wärmeresistenz-Prüfung nichts Besonderes. Die Reticulozytenzahl war dauernd erhöht und schwankte um 50%. Die Diagnose lautete auf *aleukämische chronische myeloische Leukämie mit Hämolyse infolge Splenomegalie, extramedullärer Erythropoese und sekundärer Leberschädigung*. Die Beobachtung zeigt eindrucklich, wie eine klinisch faßbare Vulnerabilität der Blutkörperchen nicht unbedingt mit Mikrosphärozytose einhergehen muß, in-

dem hier nur *Makrosphärozyten* vorliegen (siehe Abbildung). Leider entzog sich der Patient unserer weiteren Behandlung.

Einer besonderen Besprechung bedarf die *Erythroleukämie* (Erythroleukose nach R o h r). Kommt es neben der Neoplasie von weißen Zellen auch zu einer solchen der Erythrozyten, so zeigen diese nach eigenen Beobachtungen ebenfalls eine starke Hämolysebereitschaft. Pathogenetisch wird diese in erster Linie auf ihren mangelhaften Aufbau, in zweiter Linie aber auch auf Einflüsse der immer vorhandenen Splenomegalie zu beziehen sein.

Perniziöse Anämie

Ein Hypersplenie-Syndrom, kombiniert mit perniziöser Anämie ist eher selten. G a s b a r r i n i und Z e c c h i n i haben einen Fall einer perniziösen hämolytischen Anämie beschrieben, der mit ausgesprochener Milzvergrößerung einherging. Sie glauben, daß es sich dabei um etwas Besonderes handle. Wir haben schon mehrfach eigene Fälle von perniziöser Anämie gesehen, die mit Milzvergrößerung einhergingen. Es handelte sich dabei fast durchwegs um Fälle von alkoholischer Leberzirrhose mit Splenomegalie und sekundärer perniziöser Anämie. Solche Fälle sind bei uns nicht so selten. Neben dem normalen Hämolysemechanismus der Perniciosa kommt noch derjenige der Hypersplenie zur Geltung, was das klinische Bild weiter verschlimmert.

Lymphogranulomatosis

Diese Krankheit geht relativ häufig mit Hämolyse einher. Eine interessante Zusammenstellung über 16 bis jetzt publizierte Fälle hat G r u e l u n d gemacht. Alle zeigten Subikterus. Bis auf 3 hatten alle eine Splenomegalie. Diejenigen, welche diese vermissen ließen, hatten aber starke Lymphdrüsenvergrößerung. Das Hämoglobin schwankte zwischen 15 und 67%. Der Färbe-Index lag in 3 Fällen unter 1, bei den übrigen Kranken war er über 1, in einem Falle sogar bei 1,8 (F i e s s i n g e r, G a u l t i e r und L a m o t e). Die Reticulozyten schwankten zwischen 46 und 400%. In 3 Fällen war die minimale osmotische Resistenz deutlich vermindert, bei den übrigen war sie normal. Zweifellos kommen hämolytische Zustände bei Lymphogranulomatosis ziemlich häufig zur Beobachtung und werden nicht mehr publiziert. Unserer eigenen Erfahrung nach sind Hämolysen bei Lymphogranulomatosis eher häufiger als bei Leukämien. Ursächlich ist wohl für diese Tatsache besonders das *proliferative Wachstum des Reticulo-Endothelialsystems* in der

Milz, welches demzufolge auch in vermehrtem Maße Erythrozyten abbaut, verantwortlich. Dazu kommt aber noch das gelegentlich festzustellende *infiltrative Wachstum im Knochenmark* mit konsekutiver Aufbaustörung der roten Blutkörperchen und in letzter Linie die *Röntgenstrahlenschädigung* des Knochenmarks.

Die splenomegale Leberzirrhose

Der Begriff der splenomegalen Zirrhose geht im deutschen Sprachgebiet auf E p p i n g e r zurück. In diesem Zusammenhang sei die Tatsache nur gestreift, daß zahlreiche Fälle von *Morbus Banti* letzten Endes als splenomegale Zirrhose anzusehen sind. Ebenso wissen wir, daß die splenomegale Zirrhose der *Hämochromatose* nahesteht, die in ihrer letzten Ursache bis heute leider noch nicht aufgeklärt ist und von der man vermutet, daß sie mit einem gesteigerten oder abnormen Blutabbau sowie einer Eisenstoffwechselstörung in Verbindung steht (P o s t e r n a k). Anämien, die bei splenomegaler Zirrhose beobachtet werden, sind entweder vom Typ der makroplanen Anämie bei Leberzirrhose oder dann haben sie *perniziosiformen Charakter* und sind darauf zurückzuführen, daß das Antiperniciosaprinzip infolge Parenchymstörungen in der Leber nicht mehr vollständig synthetisiert werden kann. Eine weitere Möglichkeit ist, daß es sich um Hämolyse bei spezifisch gesteigerter Funktion des RES handelt. Die Differentialdiagnose der genannten Anämien bei Leberzirrhose ist nicht sehr schwer; bei der makroplanen und der perniziosiformen Variante fehlt eine Reticulozytose, welche bei der hämolytischen Form dauernd und beträchtlich vorhanden ist. Die Leberperniciosa wird durch Injektion von Leberextrakten wesentlich gebessert, während solche bei der hämolytischen Form gar nichts helfen. Die makroplane Leber-Anämie ist gewöhnlich nicht sehr schwer, währenddem die Perniciosa und die hämolytische Form recht tiefe Hämoglobinkwerte erreichen können. Die Hyperbilirubinämie ist zur Ermittlung der genauen Form der Anämie nicht geeignet, indem eine solche bereits bei gewöhnlicher Zirrhose, dann aber auch bei der Perniciosa und bei Hämolyse vorkommt. Es geht auch nicht an, aus dem Vorhandensein eines direkt reagierenden Bilirubins im Serum einen hämolytischen Faktor ausschließen zu wollen, da unter Umständen bei chronischer Hämolyse ein sekundärer Parenchymschaden auftreten kann. Das *Serumeisen* kann bei jeder Form von Zirrhose erhöht sein, so daß die Bestimmung desselben differentialdiagnostisch nicht weiter führt. Trotzdem ist darauf hinzuweisen, daß bei *splenomegaler Zirrhose* die *Serumeisenwerte*

ganz besonders hoch sind. Dieser Befund erklärt sich zwanglos durch die nahe Beziehung der Krankheit mit der Hämochromatose.

Therapeutisch sind die Zirrhosen mit splenomegaler Hämolyse sehr wenig aussichtsreich. Erfahrungsgemäß helfen Leber-, Eisen-, Arsen- und Vitamin-Präparate nicht sehr viel. Bluttransfusionen werden in schweren Fällen schlecht vertragen. Das zugeführte Blut wird außerordentlich rasch wieder abgebaut. In schweren Fällen empfiehlt sich deshalb die *Splenektomie*, die durchaus gerechtfertigt ist, da sie die Krankheitserscheinungen erfahrungsgemäß recht günstig beeinflussen kann. Wenn die Operation wegen des Alters des Patienten oder aus andern Gründen nicht mehr durchgeführt werden kann, so bleibt oft nichts anderes mehr übrig als eine *Röntgenbestrahlung* zu versuchen; trotzdem diese bei der konstitutionellen hämolytischen Anämie kontraindiziert ist, sind in der Literatur und haben wir selbst bei symptomatischen hypersplenischen Hämolysen recht befriedigende Besserungen beschrieben. Über einen typischen Fall einer splenomegalen Leberzirrhose mit Hämolyse sei im folgenden kurz berichtet:

K.B., 1869: In der Familie nichts von Gelbsucht oder Hämolyse bekannt. Ausgesprochener Alkoholiker. Erstmalige Hospitalisierung im Jahre 1944 wegen «extrahepatischem Ikterus und sekundärer Anämie», wiederum 1945 und 1946. 1947 wurde auf der Medizinischen Klinik eine hämolytische Anämie diagnostiziert. Im Januar/Februar 1949 wurde der Patient auf unserer Abteilung beobachtet:

Starke braungraue Pigmentierung der Haut. Der histologische Befund lautet auf Hämochromatose (Pathol. Institut d. Universität Zürich). Die Leber reicht 4 Querfinger über den rechten Rippenbogen, sehr derb, die Milz stark vergrößert, palpabel und derb. Bilirubin im Serum indirekt 3.0 mg, direkt positiv. SR 50 mm in der 1. Stunde (nach Alder). Serumeisen 135 γ %. Hämoglobin 55%, Erythrozyten 2.7 Millionen, Farbe-Index 1.01. Thrombozyten 390 000. Blutgruppe O. Rh.+, WaR negativ, Coombs-Test negativ. Wärmetest negativ, Kälteagglutinine nicht nachweisbar. Osmotische Resistenz 0.48—0.34% (normal). Osmotische Inkubationsresistenz 0.66—0.36% (stark vermindert), mechanische Resistenz 0.3% (normal). Mechanische Inkubationsresistenz 9.1% (stark vermindert). Im Urin nach Baumgaertel Urobilin IXa und Sterkobilin positiv, Bilirubin negativ. Im Stuhl Gesamturobilin nach Heilmeyer täglich 400 mg% (sehr stark erhöht). Takata sehr stark positiv. Prothrombinkonzentration 70%. Galaktoseversuch positiv. Bei Doppelzuckerbelastung nach Staub deutliche diabetische Reaktion. Diastase nach Wohlgemuth 32 E. Wir stellten die Diagnose auf eine *splenomegale Leberzirrhose* bei Alkoholismus chronicus und erworbener *hämolytischer Anämie*. Auf Bluttransfusionen reagierte Patient sehr schlecht. Jedesmal traten Schüttelfröste auf, und ein Anstieg des Hämoglobins und der Erythrozyten war nicht zu erzielen. Es wurde auch versucht, gewaschene Erythrozyten nach der Methode von Dacie zu transfundieren. Patient reagierte jedoch auch darauf schlecht. Ebenso hatten Versuche mit Decholininjektionen (zur funktionellen Lebertherapie) gar keinen Erfolg. Auch auf Leber- und Eisenmedikation war keine Besserung zu erzielen. Wegen des hohen Alters des Patienten konnte eine Milzexstirpation nicht verantwortet werden und es wurde deshalb eine Röntgenbestrahlung eingeleitet.

Cholangitis und Hepatitis

Cholangitiden, die über eine Aktivierung des RES (eventuell aber auch durch *direkte Toxinwirkung* der Erreger auf die Blutkörperchen) zu einer chronischen Hämolyse führen, sind relativ häufig. Manchmal handelt es sich auch um metastatische Cholangitiden, welche von einer Tonsillitis, von Bronchiektasen oder andern primären Fokalherden aus unterhalten werden und schließlich die Hämolyse einleiten. Derartige Fälle sind von *Schaeffer* und *Rohr* mitgeteilt worden. In einem dieser Fälle handelte es sich sogar um eine ausgesprochene *Sepsis lenta* mit beginnender cholangitischer Zirrhose. *Schaeffer* weist übrigens darauf hin, daß auch in diesen erworbenen Fällen von hämolytischer Anämie die osmotische Resistenz nach beiden Seiten verbreitert sein kann, was unsere eigenen Beobachtungen nur bestätigt.

Besonders interessant und bemerkenswert sind die in letzter Zeit sich häufenden Mitteilungen über hämolytische Zustände bei und nach *Hepatitis epidemica*. So war es vor allem *Kalk*, der darauf hinwies, daß noch Jahre nach überstandener *Hepatitis epidemica* die bekannten Beschwerden im Sinne einer latenten Hepatopathie fortbestehen können und daß diese häufig mit Milzvergrößerung, Mikrosphärozytose der Erythrozyten sowie Pleiochromie der Galle einhergehen. In einem besonders ausgesprochenen Fall beobachtete er 1½ Jahre nach der *Hepatitis* sogar das typische Bild eines hämolytischen Ikterus mit Herabsetzung der Erythrozytenresistenz. Bei der histologischen Untersuchung einer Leberpunktion fand man etwas Hämosiderinablagerung in der Peripherie der Leberläppchen. In einer neueren Mitteilung von *Voit* wird betont, daß systematische Untersuchungen über den Urobilinumsatz bei Zuständen nach *Hepatitis*, bei denen keine Leberfunktionsstörungen mehr nachweisbar waren, aber bei denen eine leichte Resistenzverminderung und eine Hyperbilirubinämie beobachtet wurde, im Sinne einer sicheren hämolytischen Blutumsatzsteigerung verwertet werden mußten. Alle Restzustände nach *Hepatitis*, die mit Hyperbilirubinämie und Milzvergrößerung einhergehen, müssen deshalb genauestens in der Richtung einer Hämolyse abgeklärt werden und sind differentialdiagnostisch vor allem gegenüber den bekannten leichten restierenden Cholangitiden und den parenchymatösen Schädigungen mit Bilirubinerhöhung abzugrenzen. Wir hatten in letzter Zeit Gelegenheit, mehrfach derartige Fälle zu sehen. Die Hämolyse läßt sich vor allem mit der osmotischen und mechanischen Inkubationsresistenz erfassen.

Aber auch während der *Hepatitis* selbst kann in gewissen Fäl-

len bereits ein leichter hämolytischer Einschlag beobachtet werden. Es braucht dazu nicht einmal ein nennenswerter Hb-Abfall einzutreten. Im Ausstrich beobachtet man regelmäßig eine eigenartige *Anisozytose*, während die gewöhnlichen Fälle nur eine Makroplanie aufweisen.

Dieses Bild zeigte eine 45jährige Frau mit leichter Hepatitis. Milz palpabel. Erythrozyten 4,0 Mill. Hb 73%. Im Sofortversuch osmot. Resistenz 0,48—0,28%. Mechanische Resistenz 1,5% (normal). Osmotische Inkubationsresistenz 0,58 bis 0,32% (leicht vermindert). Mechanische Inkubationsresistenz 9,4% (deutlich vermindert).

Ursächlich kann die langsam mit Milzvergrößerung einsetzende Hämolyse bei Hepatitis wohl als Folge einer hämolytischen *Hypersplenie* gedeutet werden, ob dies aber auch die Hämolyse im akuten Stadium der Hepatitis betrifft, ist keineswegs sicher, und es muß die Frage gestellt werden, ob die *Infektionserreger*, d. h. die *Viren*, oder *globulinartige Immunkörper* nicht direkt die Erythrozyten schädigen.

Andere entzündliche Erkrankungen

Von diesen führen erfahrungsgemäß besonders solche zu hämolytischen Zuständen, die mit einer speziellen Leberbeteiligung einhergehen oder die zu besonderer Milzvergrößerung Veranlassung geben. Abgesehen von den bereits erwähnten metastatischen Cholangitiden neigt vor allem das *Drüsenfieber* (Mononucleosis infectiosa) als *Viruskrankheit* zu Parenchymerkrankungen der Leber und Milz, wobei wir an die Tatsache erinnern, daß wir ja häufig im Gefolge eines Drüsenfiebers einen leichten Ikterus beobachten können. Trotzdem bei der oft jahrelang nach erfolgter Erkrankung noch vorhandenen Milzvergrößerung eine Steigerung der *reticulo-endothelialen Funktion* eine Hämolyse gut erklären würde, muß in Betracht gezogen werden, daß ein Teil der Hämolysen bei einem Drüsenfieber durch die Anwesenheit von *Kälteagglutininen* bedingt ist, wie dies bereits von *Damashek* sowie von *Ellis, Wallenman* und *Stetson* postuliert wurde. Neben *Kälteagglutininen* kommen, wie bei der Hepatitis, aber ursächlich auch *inkomplette Antikörper* in Frage, und erst wenn Untersuchungen in dieser Richtung ergebnislos verlaufen, darf eine einfache Hypersplenie angenommen werden.

Einen derartigen Fall haben kürzlich *Feldman* und *Yarvis* beschrieben. Es bestand eine ausgesprochene Anämie mit Hämoglobinwerten von 60%, Erythrozyten 2,7 Millionen, Leukozyten 25 000, deutliche Vermehrung der Reticulozyten und ausge-

sprochene Mikrosphärozytose. Die osmotische Resistenz der Erythrozyten war vermindert. Kälteagglutinine waren keine vorhanden. Wegen Verschlechterung des Zustandes wurde schließlich die *Milz entfernt*, welche 2 kg Gewicht hatte. Später soll der Kranke eine lymphatische Leukämie entwickelt haben, so daß die Frage gestellt werden muß, ob die ursprüngliche Diagnose auf Pfeiffersches Drüsenfieber richtig war. Dafür wird vor allem der positive Ausfall der Hanganatzu-Deicher-Reaktion und die typischen Drüsenfieberzellen im Ausstrich ins Feld geführt.

Experimentell hat in letzter Zeit besonders auch das *Mumps virus* Interesse hervorgerufen, indem es bei Anlagerung an Erythrozyten direkte Hämolyse bewirken kann.

Andere hämolytische Prozesse bei entzündlichen Krankheiten beziehen sich auf Milzvergrößerung bei *Tuberkulose*, bei *Lues*, welche beiden Krankheiten von alters her überhaupt generell für zahlreiche hämolytische Zustände verantwortlich gemacht wurden. Es besteht aber kein Zweifel, daß gerade die Lues und die Tuberkulose nur in sehr seltenen Fällen hämolytische Prozesse hervorrufen. Abgesehen vom Schwarzwasserfieber wird aber gelegentlich bei chronischer *Malaria* eine Hämolyse beobachtet (König). Auch bei *Typhus* werden Zustände vermehrten Blutabbaus gesehen (Schaeffer).

Bei einem Patienten mit chronischer *Milzvenenthrombose* und riesiger Milz konnten wir selbst eine Hämolyse beobachten. Es bestand eine dauernde Reticulozytenerrhöhung von 30%, im Blutaustreich ziemlich zahlreiche Mikrosphärozyten, und auffallenderweise war die Lyssolezithinresistenz der Erythrozyten deutlich vermindert.

Nicht entzündliche splenomegale Zustände

Von solchen ist vor allem die Milz bei *Polycythaemia vera* zu erwähnen, auf deren hämolytisch gesteigerte Aktivität bereits Nageli hingewiesen hat. Erwiesen ist diese Tatsache durch den erhöhten Reticulozytenwert sowie durch die nachgewiesene vermehrte Ausscheidung von Urobilin in Stuhl und Urin. Paschkin hat eine splenomegale Hämolyse bei einem *Ulcus ventriculi* beobachtet. Weiter müssen in Rechnung gestellt werden: die *Gauchersche Krankheit*, der *Morbus Niemann-Pick*, *Xanthomatosen* und verwandte Krankheiten. Auch primäre *Milztumoren* und *Milzzysten* können hämolytisch wirken.

Die Beziehungen von hämolytischen Zuständen zur Leberfunktion

Auf die Tatsache, daß Lebererkrankungen, insbesondere die *Leberzirrhose* und die *Hepatitis* zur Entwicklung von hämolytischen Krankheiten führen können, haben wir bereits hingewiesen. Aber auch der *umgekehrte Vorgang* kann eintreten.

Nicht so selten kommt es im Anschluß an hämolytische Zustände zu Zeichen von *Leberdegeneration*. Das erste Symptom ist das Auftreten von *direkt* reagierendem Bilirubin im Serum bei hämolytischen Krankheiten. Bei schweren chronischen Hämolysen sehen wir dies fast immer, und man muß sich davor hüten, aus der Anwesenheit von direkt reagierendem Bilirubin den Schluß ziehen zu wollen, daß in erster Linie eine hepatische Affektion vorliegt. Häufig wird man sonst Gefahr laufen, eine Hämolyse zu übersehen. Nach den neueren Untersuchungen von *Bingold*, *Baumgärtel* und *Hiller* wissen wir, daß es zur spezifischen Funktion der Leberzelle gehört, das ihr zugeführte, indirekt reagierende Bilirubin umzuwandeln und gallefähig zu machen. Kommt es zu funktionellen Störungen in der Leberzelle, so kann der Fall eintreten, daß der Farbstoff nicht in die Gallenwege, sondern wieder an das Blut abgegeben wird (Entgleisung der Leberfunktion). Dieser Vorgang kann durch Stauung in den Gallenwegen, aber auch durch Störungen in der Leberzelle selbst bedingt sein. Bei hämolytischen Prozessen weist darum das Auftreten von direkt reagierendem Bilirubin auf einen *Parenchymschaden* der Leberzelle hin. In schweren chronischen Fällen, aber auch nach akuter Hämolyse, kann es gelegentlich auch zur Entwicklung einer *Zirrhose* kommen. *Fisher* beschrieb zwei Fälle dieser Art. In einem dritten Falle kam es 2½ Jahre später sogar zur Ausbildung eines hepatodiencephalen Syndroms (Wilson-Krankheit). Bei einem weiteren Kranken wurde bereits zur Zeit einer subakut verlaufenden Hämolyse eine mit Funktionsproben feststellbare Leberstörung gefunden. *Schaerr* hat in seinem Material von 10 Fällen z. Z. der Hämolyse bei 3 Kranken deutliche Zeichen von Leberschädigung festgestellt, bei einem Patienten kam es im Anschluß an die Erkrankung zur Ausbildung einer Leberzirrhose, in einem Fall außerdem bei chronischem Infekt zu einer Leberdystrophie mit Exitus letalis. *Gordano* und *Blum* haben histologische Befunde erhoben. Bei genauer Beobachtung der Fälle wird man im allgemeinen, viel häufiger als erwartet, bei hämolytischen Anämien zusätzliche Leberparenchymstörungen finden.

Chronische Hämolysen in Kombination mit Leberparenchymschäden haben nach Wintrobe sowie nach eigenen Beobachtungen häufig stark makrozytären Einschlag (*Makrosphäroanisozytose*).

So fanden wir bei einer 40jährigen Patientin mit Status nach Milzexstirpation wegen chronischer Hämolyse mit erhöhter osmotischer Resistenz (0,42—0,30%), chronischer Leberschädigung einen mittleren Erythrozytendurchmesser von 7,5 μ , eine Fläche von 44 μ^2 (statt 40 μ^2) ein Volumen von 144 μ^3 und eine Erythrozyten Dicke von 3,55 μ . Die mechanische Resistenz war erniedrigt (4,8%). Osmotische Inkubationsresistenz 0,64—0,3%, mechanische Inkubationsresistenz 21,3% (beide vermindert).

Das Verhalten der Sofort-Reaktion bei der Prüfung der *osmotischen Resistenz* ist bei Leberbeteiligung dagegen nicht einheitlich; wir haben normale, verminderte und erhöhte Resistenz gesehen. Bei allen war aber die Inkubationsresistenz vermindert.

Nachdem wir somit festgestellt haben, daß einerseits Leberkrankheiten mit Hämolyse einhergehen können und andererseits die Möglichkeit besteht, daß hämolytische Prozesse leichtere oder schwerere Parenchymschädigungen der Leber bewirken, ist evident, daß die Notwendigkeit besteht, die primäre Störung so sicher wie möglich zu eruieren. Nur dadurch ist es möglich, auch therapeutisch richtig zu handeln. Zu diesem Zwecke ist es nötig, eine genaue Anamnese, auch Familien-Anamnese, aufzunehmen, Leberfunktionsproben* durchzuführen, eine Hyperbilirubinämie richtig zu bewerten, im Urin die Differenzierung der Urobilinkörper nach Baumgartel durchzuführen und im übrigen je nach Sachlage alle Hämolyseproben durchzuführen, wie wir sie beschrieben haben. Erst wenn es gelingt, die erhaltenen Resultate richtig zueinander in Beziehung zu setzen, wird es möglich sein, festzustellen, *ob eine Leberschädigung vorliegt und ob eine solche Ursache oder Folge eines hämolytischen Prozesses ist.*

Der Ikterus intermittens juvenilis (Meulengracht)

Synonyma: Cholémie simple familiale (Gilbert), familiäre, nichthämolytische Gelbsucht (Damashak und Singer).

Wegen oft auftretender differentialdiagnostischer Fragen soll an dieser Stelle kurz auf die interessante Affektion eingegangen werden.

* Routinemäßig machen wir in fraglichen Fällen: Galaktoseprobe in der Modifikation von Ludwig, Prothrombinkonzentration nach Quick, Kephalin-Cholesterinreaktion nach Hanger, Cadmium-Reaktion nach Wuhrmann-Wunderly, Weltmannsches Koagulationsband.

Erstmals wurde diese Krankheit durch Gilbert und Lereboullet im Jahre 1902 beschrieben. Diese Autoren fanden bei ihren Untersuchungen über hämolytischen Ikterus Kranke mit leichtem Subikterus, aber ohne alle weiteren Zeichen von Hämolyse. Sie benannten die Krankheit «*Cholémie simple familiale*». Durch die spätere Definierung des konstitutionellen hämolytischen Ikterus durch Minkowski und Chauffard wurde diese Krankheit nicht mehr beachtet, d. h. man glaubte, daß es sich bei dem Leiden um eine leichte Form von hämolytischem Ikterus handle (Chabrol, Eppinger). Erst im Jahre 1911 wies Scheel wieder auf die Affektion hin. Dies tat auch Van den Bergh im Jahre 1918 in seiner Monographie «Der Gallenfarbstoff im Blute». Als erster definierte dann Meulengracht 1920 die Krankheit wieder neu und betonte den *nicht-hämolytischen Charakter* des Leidens. Spätere Mitteilungen stammen von Gaensslen, Zipperlen und Schütz, von Bang und Tecón. Seit 1939, als Meulengracht das Leiden ausführlich beschrieb, sind weitere Mitteilungen, insbesondere auch aus Amerika, von Damashek und Singer sowie von Alwall erschienen.

Die größte Erfahrung besitzt zweifellos Meulengracht selbst, der bis heute 35 Fälle beobachtet hat, die er z. T. über 36 Jahre lang verfolgte.

Das *klinische Bild* der Affektion ist ziemlich eintönig. Die Symptome bestehen vorwiegend in *Müdigkeit* und *leichter Gelbsucht*. Die Beschwerden sind etwas wechselnd, Zeiten von allgemeiner Müdigkeit wechseln mit solchen ab, in denen sich die Kranken ganz ordentlich fühlen. Auch die Gelbsucht schwankt etwas, und zwar meistens parallel mit den Allgemeinsymptomen. Die Kranken wissen jedoch nicht, ob zuerst der Ikterus oder die Müdigkeit zunimmt. Bemerkenswert ist die häufige Angabe, daß der Ikterus besonders bei Überanstrengung oder bei Schlafmangel sich verschlimmert. Die Bilirubinämie ist meistens nur gering und überschreitet kaum die Grenze von 4 mg%. Der *Urin* ist hell oder leicht dunkel. Gallenfarbstoffe können nie nachgewiesen werden. Gelegentlich findet sich dagegen etwas Urobilinogen (Tecón). Nach Meulengracht soll Hautjucken nie vorkommen. Dies bestreitet Carrié, welcher den *Hautpruritus* sogar als typisch bezeichnet.

Besonders charakteristisch scheint die allgemeine Müdigkeit der Patienten und die Neigung zu Inaktivität, der Mangel an Initiative zu sein. Manche Kranke werden auch reizbar. Gelegentlich beobachtet man Depressionen. Zum Krankheitsbild gehören ferner

leichte *abdominelle Verstimmungen*. In seltenen Fällen findet man Zeichen von Gärungsdyspepsie.

Milzvergrößerung wird nie gefunden. Ebenfalls kommt es nie zur Ausbildung einer eigentlichen Anämie. Die osmotische Resistenz der Erythrozyten ist normal oder erhöht (T e c o n), Mikrosphärzytose kann nicht gefunden werden. Dementsprechend fehlt auch eine Erhöhung der Reticulozyten. D a m a s h e k und S i n g e r fanden vollkommen normales Knochenmark und *normale quantitative Ausscheidung von Urobilin im Stuhl*. Bilirubin im Blut gibt durchwegs nur die indirekte Reaktion. Der Galaktoseversuch ist negativ (M e u l e n g r a c h t), in seltenen Fällen schwach positiv (W e l i n und A l w a l l). Takata-Reaktion immer negativ. K r a r u p und R o h o l m machten in 5 Fällen *Leberpunktionen*. Bei 3 Fällen fanden sie ein vollständig normales histologisches Bild, während in 2 Fällen sich eine leichte Fettinfiltration der Leberzellen zeigte. Irgendwelche Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Hepatitis konnten histologisch aber nicht gefunden werden. Dasselbe fanden W e l i n und A l w a l l. Zirrhotische Vorgänge wurden nie festgestellt.

Die Krankheit kommt besonders bei *Jugendlichen* vor, und zwar kann sie *familiär* oder *sporadisch* auftreten. Gerade die letzteren Fälle sind differentialdiagnostisch häufig nicht einfach zu beurteilen.

Die Krankheitssymptome können schon bei der Geburt oder kurz nachher zum Vorschein kommen. Gelegentlich treten sie jedoch auch in der Kindheit oder dann im jugendlichen Alter erstmals auf. Am häufigsten wird das Leiden zwischen 15 und 25 Jahren entdeckt, aber es sind auch Fälle bekannt, die erst mit 40 Jahren erstmals Beschwerden hatten.

Bezüglich der *Ätiologie* scheint gesichert zu sein, daß es eine erbliche Anlage für das Leiden gibt. Familiäres Vorkommen wurde von vielen Beobachtern beschrieben. Daneben kommen aber auch sporadische Formen vor, welche auch M e u l e n g r a c h t selbst gesehen hat.

Hinsichtlich der *Pathogenese* des Leidens besteht zur Zeit keine übereinstimmende Ansicht. Dies ergibt sich schon durch die recht unterschiedliche Beschreibung der Symptomatik. Die einen Beobachter finden einen ausgesprochen hellen Urin, andere finden Urobilinogenbeimengung. Es wird «leicht» positive Galaktoseprobe oder sogar eine histologische Leberschädigung angegeben, von anderer Seite aber eine Leberstörung in Abrede gestellt. Einig sind sich die Untersucher bisher nur darin gewesen, daß die osmotische Resistenz der Erythrozyten nie vermindert, sondern normal oder

leicht erhöht gefunden werde, daß eine ins Gewicht fallende Anämie nicht vorkomme und daß es sich prognostisch um ein sehr gutartiges Leiden handle. Irgendeine Beziehung zum konstitutionellen hämolytischen Ikterus konnte nie gefunden werden.

Es wird diskutiert, ob eine funktionelle Anomalie der Leberzellen vorliege, welche zwar gesund sind, das angebotene Bilirubin jedoch nur bei einem höheren Spiegel, als normal, aufnehmen und weiterleiten. Die andere Auffassung nimmt eine leichte Funktionsstörung der Leberzellen an, welche das normal angebotene Bilirubin etwas verzögert weiterverarbeiten.

Wir hatten in letzter Zeit zahlreiche Fälle von chronischem, symptomarmem Subikterus untersucht. Wir glauben, sagen zu dürfen, daß ein Teil der als Ikterus juvenilis laufenden Fälle *echte Parenchymschädigungen* der Leber aufweisen. Sie sind unserer Ansicht nach die Folge einer leicht oder inapperezept abgelaufenen Hepatitis. Mit entsprechenden Laboratoriumsmethoden können wir den Leberschaden nachweisen: im Urin Urobilinogen IX a vorhanden, dagegen kein Sterkobilinogen. Im Blutserum gelegentlich Takata- und Weltmann-Reaktion positiv. Die Prothrombinkonzentration ist vermindert, und besonders oft ist der Kephalexintest positiv; auch mit der Galaktoseprobe in der Modifikation nach Ludwig finden wir pathologische Werte.

Daneben gibt es Fälle, bei denen solche Leberstörungen nicht auffindbar sind. Vielmehr finden wir Zeichen einer leichten, aber deutlichen *Hämolyse*. Im Urin finden wir Sterkobilinogen leicht positiv. Bluthild normal oder ganz leichte Anämie, häufig mit deutlicher Anisozytose. Die osmotische Resistenz im Sofortversuch ist normal oder sogar leicht erhöht. Auch die mechanische Resistenz ist normal. *Die mechanische Inkubationsresistenz dagegen zeigt immer pathologische Werte.*

Als Beispiel lassen wir zwei einschlägige Fälle folgen:

R. F., 19jährig, ♂. Seit 6 Jahren dauernd ganz geringgradiger Ikterus, der sich bei körperlichen Anstrengungen etwas verstärkt, manchmal vorübergehende Unpäßlichkeit. Bilirubin im Serum 3,0 mg%, direkt negativ, Takata negativ. Serum-eisen 150 γ %. Prothrombinkonzentration 80%. Wassermann negativ. Blut-senkungsreaktion 4 mm. Im Urin Aldehydprobe schwach positiv. Bei Differenzierung Sterkobilinogen positiv. Bilirubin, Urobilin negativ. Duodenalsondierung o. B. Erythrozyten 4,8 Millionen, Hämoglobin 91%. Farbe-Index 0,94. Leukozyten 4500 mit normaler Verteilung. Deutliche Anisozytose der Erythrozyten. Reticulo-zyten 6%. Kälteagglutinine negativ. Coombs-Test negativ. Sternalpunktion: keine sicher vermehrte Erythropoese. Osmotische Resistenz im Sofortversuch: 0,42 bis 0,30% (erhöht). Nach Inkubation 0,52—0,36% (normal). Mechanische Resistenz sofort 1,2%, nach Inkubation 7,4% (stark vermindert). Leber, Milz nicht vergrößert.

Diagnose: Ikterus juvenilis Meulengracht mit geringer Hämolyse.

S.W., 28jährig, ♂. Langsame Entwicklung eines Subikterus seit 4 Jahren, seit 2 Jahren vorübergehend in Behandlung. Subjektiv beschwerdefrei. Leber und Milz nicht vergrößert. Bilirubin 3,5 mg%, direkt Spuren. Takata negativ. Prothrombinkonzentration 80%. Weltmann normal. Blutsenkungsreaktion 3 mm 1. Std. Im Urin Urobilinogen IX α positiv. Bilirubin negativ. Wassermann negativ. Erythrozyten 4.0 Mill., Hämoglobin 80%. Leukozyten 5400 mit normaler Verteilung. Reticulozyten 1%. Galaktoseprobe: Ausscheidung 3,9 g (positiv). Osmotische Resistenz (sofort) 0,46—0,30%, nach Inkubation 0,56—0,30%. Mechanische Resistenz 1,3%. Nach Inkubation 1,6% (alles normal).

Diagnose: Chronischer Parenchymschaden der Leber.

Bei dem einzigen familiären Fall, der uns zugewiesen wurde, ergab die Untersuchung eine typische Mittelmeeranämie (Thalassaemia minor) mit erhöhter Resistenz und Zielscheibenzellen.

Auf Grund dieser Untersuchungen müssen wir heute annehmen, daß die unter dem Begriff des «Ikterus juvenilis» gesammelten Fälle nicht einheitlicher Genese sind. Sie setzen sich zusammen

1. aus Kranken mit sicheren Parenchymschäden der Leber,
2. aus Kranken mit einem leichten hämolytischen Prozeß.

Was die Art der Hämolyse bei der Krankheit betrifft (die nur mit der Prüfung der osmotischen Inkubationsresistenz, der Sterkobilinurie und der Anisozytose im Blutbild faßbar ist), so ist diese selbstredend scharf von derjenigen des konstitutionellen hämolytischen Ikterus zu trennen. Es sind noch nie Übergänge der einen in die andere Form beobachtet worden, und die Pathogenese der Hämolyse muß auf Grund unserer Untersuchungen eine etwas andere sein.

Differentialdiagnostisch muß auf Grund unserer Ausführungen verlangt werden, daß *Leberparenchymschäden* bei fraglichen Fällen mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln als solche erfaßt werden sollten. Wenn dies der Fall ist, dürfen unserer Meinung nach diese Fälle nicht mehr als Ikterus juvenilis intermittens bezeichnet werden. Differentialdiagnostisch weiter abzugrenzen sind besonders auch leichtere Formen von *Cholangitis*, was mit Duodenalsondierung meist leicht möglich ist. Vorsicht geboten ist unserer Ansicht nach mit der Diagnose der *Dyskinesie der Gallenwege*, die nicht gestellt werden sollte, ohne daß alle Untersuchungen hinsichtlich Parenchymschaden der Leber entzündlicher und hämolytischer Affektionen negativ ausgefallen sind. Was nach Ausschluß dieser Krankheiten noch übrigbleibt und außerdem an positiven Befunden Zeichen einer leichten Hämolyse ergibt (wobei aber auch eine Thalassämie auszuschließen ist!), ist unserer Ansicht nach das, was *Meulengracht* als Ikterus intermittens bezeichnet. Mit der Feststellung einer Hämolyse ist selbstverständlich über die Ätiologie und Pathogenese der Krankheit noch nichts gesagt, und unsere

bisherigen Untersuchungen gestatten noch nicht, hier irgendeine bestimmte Stellung einzunehmen.

Immerhin scheint auch hier *ein Defekt der Erythrozyten* vorzuliegen, wobei noch nicht geklärt ist, ob diese erblich übertragen wird, auf Grund einer konstitutionellen Bereitschaft exogen entsteht oder ganz exogen bedingt ist. Aus diesem Grunde haben wir die Krankheit hier am Schluß unserer Besprechung eingereiht.

Die *Prognose* ist günstig, Verschlimmerungen sind noch nie beobachtet worden. Eine besondere *Behandlung* ist meist nicht nötig. Bei stärkeren Schüben empfiehlt sich Ruhe, Erholung, Verabreichung von Vitamin-Präparaten. Leberparenchymschäden sind selbstredend als solche zu behandeln.

Zusammenfassung

Die *Lebensdauer* der Erythrozyten ist eine kurze. Sie beträgt auch beim Gesunden nur etwa 120 Tage. Dann setzt im strömenden Blut ein *Abbauprozess* des roten Blutkörperchens ein, der sich zunächst in seinem Innern abspielt, wahrscheinlich mit einer Aufspaltung des Pyrrolringes im Hämoglobin beginnt und zu den ersten Abbauprodukten, den sogenannten grünen Chromoproteiden, führt. In diesem Stadium werden die roten Blutkörperchen vom RES, besonders in der Milz, abgefangen, und der Blutfarbstoff wird zum Bilirubin abgebaut. Der Alterungsprozeß der Erythrozyten wird beschleunigt durch mechanische Traumatisierung im peripheren Gefäßsystem, durch Stase in der Peripherie und in der Milz. Spezifische Abbaumechanismen sind in Lysolezithinwirkung sowie in der Phagozytose im Reticulo-Endothelialsystem, besonders der Milz, zu vermuten. In diesem Organ werden die Erythrozyten mehrheitlich abgebaut, wenschon prinzipiell eine geringe periphere intravasale Hämolyse auch physiologisch stattzufinden scheint. Die weitere Verarbeitung erfolgt in der Leber. Die Endprodukte des physiologischen Abbaus erscheinen schließlich in Form von Sterkobilin spurenweise im Urin, in der Hauptsache aber im Darm. Urobilin IX a wird wahrscheinlich beim Gesunden nur spärlich gebildet. Es entsteht in nennenswerten Mengen nur bei Parenchymschäden der Leberzelle, welche diesen pathologischen Körper wieder an das Blut abgibt und dann durch den Urin ausscheidet. Der hier geschilderte physiologische Blutabbauprozess ist

nichts anderes als eine geringgradige Hämolyse, indem der Blutfarbstoff aus der Zelle des roten Blutkörperchens austritt und zeitweise als Bilirubin im Kreislauf zirkuliert. Eine physiologisch vermehrte Destruktion der roten Blutkörperchen findet sich nur beim Neugeborenen, welche zu dem bekannten Ikterus neonatorum Veranlassung gibt. Dieser setzt ein, weil das fötale Hb mit dem Beginn der Lungenatmung wegen der veränderten Gasdruckverhältnisse nicht mehr funktionieren kann und durch das Hb des Erwachsenen ersetzt wird. Blutaufbau und Blutabbau befinden sich im übrigen Leben in einem Gleichgewicht; vergrößert sich aus irgendeinem Grunde einer der beiden Faktoren, so funktioniert auch der Gegenspieler in erhöhtem Maße, und es resultiert das klinische Bild einer pathologisch gesteigerten Hämolyse.

Die *quantitative Umsatzsteigerung* des Blutes führt aber auch zu Änderungen im ganzen Geschehen des Blutauf- und -abbaus. Hinsichtlich des Blutfarbstoffwechsels kommt es zunächst zu einem Anstieg des indirekt reagierenden Bilirubins im Blut. Kann das RES aber nicht mehr alle in Abbau begriffenen Blutzellen aufnehmen, so tritt der Farbstoff bereits im Gefäßsystem aus, und als erster pathologischer Körper ist Methämoglobin, bzw. sein Abbauprodukt Methämalbumin im Plasma anzutreffen. Es ist dies ein eigentliches Oxydationsprodukt des Hämoglobins, wobei der Pyrrolring zunächst noch nicht aufgespalten ist. Ist die Zerstörung der Erythrozytenmembran eine sehr rapide, so tritt der Farbstoff unverändert aus der roten Blutzelle ins Plasma über und kann dort besonders bei akuten toxischen Hämolysen aufgefunden werden. Demgemäß unterscheiden wir je nach der Schwere der Hämolysen 1. solche nur mit Bilirubinämie, 2. solche mit Methämalbuminämie und Bilirubinämie, 3. solche mit Methämalbuminämie, Bilirubinämie und Hämoglobinämie. Es gibt jedoch auch toxische Hämolysen, die ganz besonders zu einer primären Methämoglobinbildung neigen.

Auch *qualitative Störungen* im Aufbauprozeß der roten Blutkörperchen verkürzen die Lebensdauer der Zellen und führen zum Auftreten von abnormen Blutfarbstoffen, die im Urin ausgeschieden werden. Dabei ist besonders an die Porphyrine (d. h. eisenfreie Häme) zu denken, die sowohl bei Auf- als wahrscheinlich auch bei gewissen Abbaustörungen des Blutes in vermehrtem Maße aufzufinden sind. Speziell gerichtete Gifte bedingen einen abnormen Abbau des Hämoglobins, wobei besonders diejenigen bekannt sind, die eine Methämoglobinämie oder eine Sulfhämoglobinämie erzeugen. Andere Einflüsse setzen eigentümlicherweise nicht am Hämoglobin des Blutes, sondern an dem diesem sehr nahestehen-

den Myoglobin des Muskels an und bedingen dessen Abbau und Ausscheidung durch die Nieren. Gewisse seltene pathologische Farbstoffbildungen, die ihren Ursprung ebenfalls in einem vermehrten Blutabbau haben, sind an sich zwar bekannt, in ihrer Pathophysiologie jedoch noch sehr wenig erforscht. Wir meinen damit besonders die Uroerythrine, das Urochrom und die Koprochrome.

Von den übrigen Bestandteilen des roten Blutkörperchens wissen wir vom frei werdenden Eisen, daß der Körper damit sehr haushälterisch umgeht und dieses in Form des kristallisierten, an Eiweiß gebundenen Ferritins in verschiedenen Organen in jederzeit greifbarer Form ablagert. In welcher Relation dazu das schon viel länger bekannte und mit der Berlinerblau-Reaktion gut färbbare amorphe Hämosiderin und das zweiwertige Hämo-fuscin steht, das ja auch bei pathologischen Prozessen im Urin ausgeschieden werden kann, ist aber ungeklärt. Daß das Hämosiderin — wie behauptet wird — den grünen Chromoproteiden nahesteht, ist bis heute nicht bewiesen. Ob das Hämosiderin Beziehungen zu den bei gewissen hämolytischen Prozessen auffindbaren, mit der Berlinerblau-Reaktion färbbaren Körperchen in den Siderozyten hat, ist ebenfalls unklar. Das Stromagerüst des Erythrozyten sowie der Globinanteil des Hämoglobins werden bei normalem Abbau wahrscheinlich wieder vom Körper beansprucht.

Die Physiologie und Pathologie des ganzen Blutfarbstoffwechsels und damit das gesamte Hämolyseproblem stehen in äußerst engem Zusammenhang mit dem Bau und der Form des roten Blutkörperchens. Letztere dürfte heute klar sein. Das normale Blutkörperchen ist bikonkav und hat 2 Dellen. Es ist sehr elastisch und dank seiner Form wird ihm bei der Passage auch durch enge Kapillaren wenig Widerstand entgegengebracht. Der reife Reticulozyt und das Blutkörperchen, das aus dem Knochenmark austritt, sind relativ flach; während seiner Lebenszeit nimmt die Dicke sukzessive zu, und es scheint, daß zur Vernichtung im RES der Milz besonders diejenigen Erythrozyten abgefangen werden, die ganz besonders dick geworden sind. In einer besonderen Beziehung zu hämolytischen Prozessen stehen auch die unter gewissen Umständen beim Normalen vorkommenden Elliptozyten, Poikilozyten sowie die Zielscheibenzellen. Eine ganz besondere Stellung nehmen die Mikrosphärozyten der familiären hämolytischen Anämie und die Sichelzellen ein.

Es kann heute für gesichert gelten, daß die Oberfläche der Erythrozyten Membrancharakter hat. Sie ist als periphere Abgrenzung des das Innere des roten Blutkörperchens auskleidenden Stromagerüsts aufzufassen, in dessen Maschen, mindestens teilweise an

Proteid gebunden, sich auch die Hämoglobinmoleküle befinden. Die Zellechemiker, wenigstens in Amerika, scheinen sich über den molekularen Bau des roten Blutkörperchens heute ziemlich einig zu sein. Im großen und ganzen durchziehen die Eiweißmoleküle das Blutkörperchen tangential, währenddem die Lipoide, vor allem Kephaline, Lezithin und Sphingomyelin sowie Cholesterin, eine radiäre Stellung einnehmen und ihre angehängten Säureendigungen in das umgebende Milieu hinausragen lassen, wodurch der saure Charakter der Erythrozytenoberfläche bestimmt wird. Die einzelnen Moleküle im Innern des roten Blutkörperchens sind wahrscheinlich auch chemisch lose aneinandergebunden, und es dürfte deshalb nicht möglich sein, wie man früher meinte, einzelne Bestandteile durch bestimmte Lösungsmittel rein physikalisch herauszulösen. Einzig die um die Oberfläche herum liegende sogenannte antisphärische Substanz von P o n d e r, die Albumincharakter hat, ist abwaschbar, ohne daß im übrigen stärkere Strukturveränderungen am Erythrozyten sich einstellen würden.

Die Erythrozytenoberfläche verhält sich weitgehend wie eine semipermeable Membran. Die frühere Annahme, daß sie für Kationen absolut undurchlässig sei, muß aber auf Grund neuerer Untersuchungen fallen gelassen werden.

Während man früher eine osmotische, eine kolloidosmotische und eine nichtosmotische Hämolyse zu unterscheiden versuchte, ist man zur Erkenntnis gekommen, daß fast ausnahmslos *alle Hämolysen kolloidosmotischer Natur* sind. Es heißt dies, daß das rote Blutkörperchen sich dank seiner semipermeablen Membran physikalisch annähernd wie ein Osmometer verhält, wobei — je nach den biologischen Verhältnissen — Korrekturen angebracht werden müssen, die sich mathematisch ausdrücken lassen. Es bedeutet dies, daß jeder Erythrozyt durch exogene oder endogene Einflüsse hämolysiert, seine normale bikonkave Form verliert, dicker wird, zunächst die Oberfläche verkleinert, deshalb in eine Stechapfelform übergeht, dann langsam zu quellen beginnt und ein Stadium erreicht, welches der früheren Oberfläche entspricht, d. h. diese wird wieder glatt. Es ist damit der sogenannte prolytische Sphärozyt gebildet. Bis zu diesem Punkt sind alle Vorgänge reversibel, was durch geeignete Maßnahmen geschehen kann. Quillt der Erythrozyt weiter, so wird die Membran stark kationendurchlässig, und es wird schließlich ein Punkt erreicht, bei dem der Erythrozyt hämolysiert. Dieser kritische Punkt variiert experimentell je nach dem eingebrachten Hämolytikum und den speziellen Eigenschaften des Erythrozyten; in vivo variiert er je nach den besonderen biologischen Verhältnissen, bzw. nach der vorliegenden

Krankheit. Als eine Besonderheit ist dabei festzuhalten, daß der kritische Punkt für die roten Blutkörperchen der konstitutionellen hämolytischen Anämie sehr tief liegt, d. h. die Erythrozyten quellen nur wenig, bis sie als Sphärozyten der Hämolysen unterworfen werden. Deshalb sind sie noch besonders gut gefärbt und lassen sich wegen ihrer Kleinheit im Ausstrich ausnehmend gut erkennen.

Die verschiedenen Eigenschaften einer jeden Hämolysen können in bestimmter Weise ausgedrückt werden, wobei mit der Zeitverdünnungskurve eine Hämolysinverdünnung zur Zeit in Beziehung gesetzt wird, die benötigt wird, um eine 100%ige Hämolysen herbeizuführen. Wird die Hämolysinmenge bei der Versuchsanordnung konstant gehalten, so kann die Art der fortschreitenden Hämolysen quantitativ erfaßt werden (prozentuale Hämolysenkurve). Ist die Zeit konstant, ändert man die Hämolysinmenge und bestimmt gleichzeitig die bei jeder Konzentration hämolysierten Erythrozyten quantitativ oder prozentual, so erhält man eine Variationskurve, die besonders bei klinischen Versuchen als «Resistenzkurve» bekannt ist.

Jede klinische und experimentelle Hämolysen kann durch geeignete Maßnahmen beschleunigt oder verzögert werden, sei es durch chemische oder physikalische Faktoren. Die lang vorhanden gewesene Ansicht, daß die Hämolysen reversibel sei, d. h. daß Hämoglobin aus dem Plasma oder aus der umgebenden Flüssigkeit wieder in die Erythrozyten zurücktrete, muß heute als falsch erkannt werden. Die einzig sicher beobachtete Rückwandlungsfähigkeit bezieht sich auf die Sphärozyten, die wieder ihre früher innegehabte bikonkave Form annehmen können. Ist aber bereits eine bedeutende Menge Kalium ausgetreten, so ist eine Reversibilität ausgeschlossen.

Eine massive Hämolysen klinisch zu erfassen, ist leicht. Das Hämoglobin, normale oder pathologische Blutabbauprodukte treten in Massen im Serum und unter Umständen auch im Urin auf. Viel schwieriger ist es, eine chronische, dauernd geringgradige Hämolysen zu diagnostizieren, dies besonders auch darum, weil eine Erhöhung des indirekt reagierenden Bilirubins nur sehr minim sein kann und im übrigen häufig mit Affektionen des Leberparenchyms und der Gallenwege interferiert, so daß die Differentialdiagnose in dieser Richtung schwierig wird. Sehr genau, aber ziemlich zeitraubend ist die Bestimmung des Gesamtbilirubins im Stuhl. Im übrigen bevorzugen wir Methoden, welche die Hämolysen, bzw. die Bereitschaft zur Hämolysen, direkt zu messen imstande sind. Am längsten bekannt ist die Messung der osmotischen Resistenz der Erythrozyten. Die Methode hat sich während Jahren bewährt und

eignet sich besonders zur Erfassung der konstitutionellen hämolytischen Anämie. Auch Hämolysen bei erworbenen hämolytischen Prozessen können zuweilen mit dieser Methode diagnostiziert werden. Die mechanische Fragilität der Erythrozyten, die durch eine in den letzten Jahren eingeführte gute Technik für die Klinik brauchbar gemacht wurde, deckt sich im allgemeinen mit den Ergebnissen der Prüfung gegen Hypotonie. Es gelingt mit dieser Methode aber außerdem, die erhöhte Vulnerabilität der Erythrozyten bei Perniciosa festzuhalten, und es werden Hämolysen durch Kohäsion der Erythrozyten, z. B. bei Agglutinationen, die in der Gefäßbahn sich ereignen, erfaßt. Zudem zeigt sich, daß Sichelzellen, Zielscheibenzellen, Elliptozyten wegen ihrer mechanischen Vulnerabilität dazu neigen, ihr Hämoglobin abzugeben. Sowohl die Prüfung gegen Hypotonie als auch diejenige gegen mechanische Vulnerabilität konnte durch uns weiter verfeinert werden, indem die Erythrozyten vorgängig der Ansetzung der Versuche 24 Stunden bei 37° C aufbewahrt wurden (Inkubationsresistenz).

Mit dieser osmotischen, bzw. mechanischen Inkubationsresistenzmessung gelingt es, bei den meisten von uns bisher geprüften hämolytischen Prozessen, die Hämolysebereitschaft am Erythrozyten als Sphärozyt oder als andere pathologische Formen selbst festzuhalten. Andere Resistenzproben gegenüber den Genannten treten klinisch in den Hintergrund. Im Glauben, daß die Saponinhämolyse nicht osmotisch sei, wurde diese während Jahren genau studiert und z. B. ihre Empfindlichkeit bei perniziöser Anämie beobachtet. Nachdem aber auch die Saponinhämolyse heute als kolloidosmotische Hämolyse zu gelten hat und die damit erfaßten hämolytischen Prozesse bei geeigneter Versuchsanordnung auch mit hypotonischen Lösungen festgestellt werden können, kann ihr praktisch keine Bedeutung mehr beigemessen werden. Die Hämolysebereitschaft gegenüber Gallensäuren beansprucht vermehrtes Interesse, weil diese Körper physiologischerweise vorkommen. Untersuchungen haben ergeben, daß diese Decholinresistenz besonders dann vermindert ist, wenn die Erythrozyten in spezifischer Weise geschädigt sind, wie bei Perniciosa und Innenkörperanämie. Die roten Blutkörperchen der familiären Sphärozytose sind dagegen auf Gallensäuren nicht besonders empfindlich. Versuche, die mit einer alkalischen Lösung angestellt wurden (Ammoniak), erwiesen sich nicht als günstig, da die Resistenzbreite eine sehr kleine ist.

Auch die Prüfung der Lysolezithinresistenz, bzw. des Lysolezithingehaltes im Serum hat die Erwartungen nicht erfüllt, die man in den Test gesetzt hat. Lysolezithin wird durch eine Lecithinase beim Stehenlassen des Blutes aus den Serumlipoiden abgespalten.

Es kann darum in seiner Menge im zirkulierenden Blut variieren, und die Erythrozyten können mehr oder weniger empfindlich auf eine bestimmte Menge Lysolezithin reagieren. Festzustehen scheint, daß die Erythrozyten des konstitutionellen hämolytischen Ikterus auf das Lysin besonders empfindlich sind und daß außerdem der Titer von Lysolezithin im Plasma dieser Kranken sehr niedrig ist. Auch bei andern hämolytischen Prozessen hat man einen verminderten Gehalt von Lysolezithin im Plasma festgestellt. Die bisher angewandte Extraktionsmethode für Lysolezithin ist leider unbefriedigend und gestattet nicht, den Gehalt des Lysins im Gewebe zu berücksichtigen. Die Fehlermöglichkeiten sind darum groß, und es ergibt sich, daß das Problem zwar theoretisch sehr interessant, praktisch für klinische Zwecke aber heute nur mit Vorsicht anwendbar ist.

Es ist naheliegend, auch die Morphologie der Erythrozyten zur Diagnosestellung eines hämolytischen Prozesses heranzuziehen. Wenn dies tatsächlich so einfach wäre, wäre es nicht so viele Jahre gegangen, bis man beim klassischen konstitutionellen hämolytischen Ikterus die Mikrozyten als Mikrosphärozyten erkannt hat, die ja prähämolytische Erythrozyten darstellen. Auch sei auf die häufigen Verwechslungen von hämolytischen Anämien mit perniziösen Anämien hingewiesen. Wenn es auch heute relativ leicht gelingt, Mikrosphärozyten morphologisch zu fassen, so ist es schon viel schwerer, Makrosphärozyten, die weniger intensiv gefärbt sind, als hämolysebereite Zellen im Ausstrich zu erkennen. Einfacher ist die Diagnose von Zielscheibenzellen, Elliptozyten, Sichelzellen, Fragmentozyten und Poikilozyten. Aufgefallen ist uns, daß normochrome Anämien mit Anisozytose sehr häufig eine hämolytische Komponente hatten. Wenn wir im Besitze einer einfachen und zuverlässigen Apparatur zur Bestimmung der Erythrozytendicke wären, so wäre es bedeutend leichter, hämolysebereite Erythrozyten zu diagnostizieren.

Auch ist der Versuch gemacht worden, mit speziellen Färbeverfahren den beginnenden Abbau im Erythrozyt selbst nachzuweisen. So gelang es, die mit der Berlinerblau-Reaktion färbbaren Siderozyten zu erhalten, deren eisenhaltige Einschußkörperchen in ihrer Genese jedoch noch nicht geklärt sind und wobei man diskutiert, ob es sich um Aufbaustörungen, einen normalen oder pathologischen Abbau handelt und ob beim Auftreten dieser Zellen unter Umständen die Milzfunktion vermindert ist. Auch die Heinz-Ehrlichschen Innenkörper sind als Degenerationsprodukte des Stromagerüsts der Erythrozyten aufzufassen, wobei es scheint, daß sie teilweise aus Eiweiß und teilweise aus Farbstoffanteilen bestehen.

Die chemische Bestimmung des leicht abspaltbaren Eisens von Barkan in den roten Blutkörperchen gestattet ziemlich sicher, einen vermehrten Blutabbau nachzuweisen, indem dieses Eisen aus den ersten Abbauprodukten des Hämoglobins, den sogenannten grünen Chromoproteiden, entstammt. Tritt das Eisen in vermehrtem Maße in das Plasma über, so gelingt es auch mit der Methode von Heilmeyer, diesen Stoff dort vermehrt aufzufinden. Ob erhöhtes Protoporphyrin (eisenfreies Hämoglobin) im Erythrozyt als Zeichen eines verstärkten Blutaufbaus, eines qualitativ pathologischen Blutaufbaus oder auch als Index eines vermehrten Blutabbaus zu werten ist, wird zurzeit noch studiert. Die Messung der Überlebenszeit von Patienten-Erythrozyten bei Gesunden oder umgekehrt, kann sehr wertvolle Aufschlüsse geben, eignet sich jedoch nicht für den täglichen klinischen Betrieb. Auch die Untersuchungen im Hinblick auf einen mangelhaften chemischen Aufbau der Erythrozyten sind sehr kompliziert und haben nur bei der Perniciosa und der Thalassämie gewisse Lipoidstoffwechselstörungen gezeigt.

Abgesehen von diesen allgemeinen Verfahren, besitzen wir eine Anzahl von Methoden, die bei entsprechendem klinischem Verdacht gezielt angewendet werden müssen, um eine Hämolyse aufzudecken. Bei Transfusionszwischenfällen werden wir z. B. sofort die Blutgruppen kontrollieren. Bei Zwischenfällen nach mehrfachen Transfusionen mit demselben Spender müssen auch die Untergruppen, die Faktoren M, N und P sowie der Einfluß der Rhesus-Faktoren geprüft werden. Hämolyse beim Neugeborenen läßt vor allem an Rhesuskonstellation oder an andersartige heterospezifische Schwangerschaft denken, und die entsprechenden Untersuchungen sind einzuleiten, wobei nicht vergessen werden darf, auch auf blockierende Antikörper mit dem Coombschen Serum zu untersuchen.

Hämoglobinurien bei Kälte oder starke Zyanose bei Kälte verlangen eine gezielte Untersuchung mit der Donath-Landsteiner-Reaktion auf Kältehämolysine. Es muß außerdem auf Kälteagglutinine untersucht werden. Alle chronischen hämolytischen Prozesse sind auf die manchmal überraschend aufzufindende Marchiafava-sche Anämie mit dem Wärme-Test am geronnenen Blut sowie auf chronische Hämosiderinurie zu untersuchen. Erworbene Hämolysen sind selbstverständlich auch mit dem Coombschen Serum auf blockierende Antikörper zu prüfen. Im übrigen muß allen möglichen exogenen Einflüssen oder bei symptomatischen Hämolysen den endogen zugrunde liegenden Krankheiten größte Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Es gibt verschiedene *Einteilungsmöglichkeiten der Hämolysen*.

Man kann nach dem Verlauf klassieren, akute und chronische Erkrankungen voneinander abtrennen und außerdem diejenigen Fälle, die ein besonders hervorstechendes Symptom, nämlich die Hämoglobinurie aufweisen, gesondert beschreiben. Diese Art der Klassierung ist nicht sehr sinnvoll. Eine andere Möglichkeit ergibt sich aus dem primären Ausgangspunkt der Blutdestruktion, je nachdem, ob diese in den roten Blutkörperchen selbst, im umgebenden Plasma, in der Milz oder in andern Organen zu suchen ist. Wegen zahlreichen ungeklärten Faktoren ist aber auch diese Einteilung mit Mängeln behaftet. Dasselbe ist von der ätiologischen Klassierung zu sagen, für welche wir uns entschieden haben. Diese Art der Einteilung ist aber zweifellos gut einfühlbar und empfiehlt sich deshalb besonders, weil gerade in der heutigen Zeit große Fortschritte in der ätiologischen Forschung hämolytischer Prozesse gemacht worden und wahrscheinlich noch zu erwarten sind.

Exogen wirkende medikamentöse und gewerbliche Gifte hämolyisieren meistens über eine pathologische Farbstoffbildung (Methämoglobin, Sulfhämoglobin), während tierische und pflanzliche Gifte nicht den Blutfarbstoffwechsel primär stören, sondern zunächst die Erythrozytenmembran schädigen. Dasselbe gilt übrigens auch für die Infektionserreger wie Streptokokken, Gasbrand, Oroyafieber sowie wahrscheinlich auch für die Virusinfekte. Das Schwarzwasserfieber stellt insofern einen Sonderfall dar, als es durch die kombinierte Wirkung eines Infektionserregers und eines Medikamentes ausgelöst werden muß. Auch Stoffwechselprodukte, die mit dem Blutabbau primär nichts zu tun haben, wie Gallensäure, Indol und einige andere, können unter Umständen Hämolysen bewirken; Störungen des Glykogenstoffwechsels betreffen beim Pferd besonders das Myoglobinmolekül, was zu verschiedenen Krankheitserscheinungen führt. Indirekt steht wahrscheinlich auch die Haffkrankheit des Menschen mit dem Glykogenstoffwechsel in einer gewissen Beziehung. Auch physikalische Faktoren bewirken eine kolloidosmotische Hämolyse, wobei starke mechanische Traumen (Crush-Syndrom) sowie elektrische Unfälle eine besondere Affinität zum Farbstoff des Muskels haben.

Eine wohlumschriebene Krankheitsgruppe bilden die Hämolysen, welche durch *komplexe Hämolysine*, also solche, die auf Mitwirkung des Komplementes beruhen, ausgelöst werden. Es handelt sich vor allem um die paroxysmale Kältehämoglobinurie sowie um die chronische hämolytische Anämie mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, Typus Marchiafava-Micheli. Pathophysiologisch sind dies äußerst nahe miteinander verwandte Krankheiten, die sich hauptsächlich dadurch unterscheiden, daß bei der paroxys-

malen Kältehämoglobinurie der Ambozeptor nur bei Temperaturerniedrigung an die Erythrozyten herantritt, während er bei der Marchiafavaschen Anämie dauernd an den roten Blutkörperchen sitzt. Bei beiden Affektionen ist die Milzbeteiligung übrigens eine sehr geringgradige.

Die Gruppe der Agglutinine kann bei hohem Titer eine Hämolyse ohne Mitwirkung von Komplement bewirken. Diese Körper verursachen eine Zusammenballung der roten Blutkörperchen und damit eine erhöhte mechanische Verletzlichkeit; andererseits bewirkt aber bereits die Besetzung der Erythrozytenoberfläche mit pathologischen Eiweißkörpern eine Schädigung, welche weiter zur Umwandlung des bikonkaven Erythrozyten in den Sphärozyten führt, womit aber auch die Bereitschaft zur Hämolyse schon sehr weit gediehen ist (Oberflächenspannungsänderung). Hämolytische Effekte können Isoagglutinine bei Fehltransfusionen hervorrufen. Auch kommen sie in seltenen Fällen von heterospezifischen Schwangerschaften des A B O-Systems zur Beobachtung. Die Faktoren M, N und P kommen nach mehrfachen Bluttransfusionen zur Geltung, werden aber in sehr seltenen Fällen auch angeboren als Autoagglutinine beobachtet. Heterospezifische Schwangerschaften im Rhesus-system resultieren eventuell in einer Erythroblastosis foetalis. Außerdem können auch hier bei Sensibilisierung Transfusionszwischenfälle auftreten, bzw. können durch vorhergehende Transfusion später schwanger werdende Frauen schon auf eine erste Geburt hin sensibilisiert werden. Kälteagglutinine entstehen besonders in Zusammenhang mit Virusinfekten (Pneumonien, Hepatitiden), kommen aber offenbar besonders häufig bei gleichzeitiger Sulfonamidbehandlung zur Beobachtung. Sie erzeugen bei genügend hohem Titer und einer entsprechenden Wärme-Amplitude geringgradige, gelegentlich aber auch sehr schwer verlaufende akute Hämolysen.

Eine spezielle Bedeutung haben die *inkompletten Antikörper*, die sich auf dem normalen Objektträgerpräparat nicht nachweisen lassen, sondern nur bei Zusatz von Antimenschenglobulin-Serum, von Rinderalbumin oder von X-Protein beobachtet werden können. Nach neuesten Forschungen kommen sie sowohl im Rhesus-, im ABO- und im MN-System, aber auch als Kälteagglutinine vor. Bei Erwachsenen können sie zum Bilde einer erworbenen, hämolytischen Anämie führen, die von Loutit erstmals beschrieben wurde. Da eine Zuordnung dieser Antikörper zu einem bestimmten System bis heute noch nicht möglich ist, wird man sie vorläufig am besten als idiopathische, erworbene hämolytische Anämie, Typ Loutit, bezeichnen.

Nicht alle Hämolysen, die serologisch bedingt sind, haben Im-

munkörper-Charakter. So kann man z. B. durch Flußsäure, unter Zusatz von Komplement, eine Hämolyse erzeugen. Flußsäure oder Gerbsäure allein ohne Komplement erzeugen dagegen Agglutination der Erythrozyten, gerade so gut wie der pflanzliche Stoff Concanavalin A. Auch endogen im Körper gebildete Stoffe können eine Autoagglutination der Erythrozyten hervorrufen, wobei der Immuncharakter dieser Körper noch lange nicht nachgewiesen ist. Wir denken besonders z. B. an die häufigen Autoagglutinine beim multiplen Myelom, Leukämien, Karzinomen usw.

Von besonderer Bedeutung ist auch, daß gerade bei den hämolytischen Anämien, durch Hämolsine und Agglutinine gleichartige klinische Bilder durch ganz verschiedene Ursachen hervorgerufen werden können und daß anderseits dieselben Antikörper je nach der Art ihres Auftretens, ihrer Menge und der Ansprechbarkeit des Patienten, ganz verschiedene klinische Bilder hervorrufen können. Von bedeutendem Einfluß auf dieses klinische Bild ist je nachdem auch die Mitwirkung der Milz im Sinne einer Hypersplenie.

Wie wir ausgeführt haben, dürfte das klinische Bild der Leuker-Anämie ätiologisch auf ganz verschiedene Ursachen zurückzuführen sein. Häufig ist es zweifellos durch Kälteagglutinine bedingt. Die hämolytische Anämie Dyke-Young geht ebenfalls auf ganz verschiedene Ursachen zurück. Es scheint aber, daß sie besonders häufig durch inkomplette Antikörper bedingt wird.

Die *kongenital vorhandenen Defekte am Erythrozyten* bewirken einerseits Hämolysen, die familiär auftreten, anderseits solche, welche nur das betreffende Individuum betreffen. Zur Gruppe der *familiären Störungen* gehören vor allem die konstitutionelle hämolytische Anämie (familiäre Sphärozytose), die Gruppe der Cooley- und Mittelmeeranämien sowie die Sichelzellanämie. In Europa kommt dazu noch als seltenere Form die Elliptozytose und die familiäre Methämoglobinämie. Außerhalb unseres Kontinentes sind noch eine Anzahl vereinzelt familiär auftretender Hämolysen beschrieben worden, die in ihrem Interesse jedoch für uns zurücktreten.

Hinsichtlich der konstitutionellen hämolytischen Anämie geht die heute vorwiegende Auffassung dahin, anzunehmen, daß die Erythrozyten im Knochenmark eine mangelhafte Ausbildung erfahren, so daß sie unmittelbar nach Übertreten in die freie Blutbahn bereits Sphärozytenform annehmen und hämolysebereit sind. Eine wichtige Rolle bei der Destruktion der roten Blutkörperchen bei dieser Krankheit spielt das RES, bzw. besonders die Milz, wo

die vorgeschädigten Erythrozyten sehr rasch abgebaut werden und von wo aus noch weitere destruierende Faktoren dazutreten. Ob dazu noch ein besonderer Mangel eines antihämolytischen Faktors tritt, ist bis jetzt nicht bewiesen. Die besonders günstige Wirkung der Splenektomie bei dieser Krankheit deutet doch darauf hin, daß noch ein spezifischer Milzfaktor im Spiele ist.

Je nachdem, ob die Cooley-, bzw. Mittelmeeranämie homozygot oder heterozygot auftritt, unterscheidet man die schwere, bzw. leichte Form (Thalassaemie major und minor). Die Hauptstörung liegt in einer mangelhaften Fähigkeit des Organismus, das Eisen in die Blutkörperchen einbauen zu können. Die Anämie ist darum hypochrom, und es kommen viele Zielscheibenzellen vor. Die osmotische Resistenz ist deshalb erhöht. Man beachtet starke Fragmentation der Erythrozyten, die auch im übrigen stark lädierbar sind, was das hämolytische Bild erklärt.

Auch bei der Sichelzellanämie, die, wie die beiden vorhergehenden Krankheiten, sich dominant vererbt, homozygot und heterozygot vorkommen kann und fast ausschließlich Neger befällt, besteht eine heute genau definierte atomare Störung im Globinaufbau, die bei Absinken der Sauerstoffspannung eine Strukturänderung des Hb-Moleküls verursacht und sekundär die Sichelzellbildung bedingt. Dadurch werden sie mechanisch stark verwundbar und geben zu thrombotischen Verschlüssen der Gefäße Veranlassung.

Aus welchen Gründen die bei uns vorkommende familiäre Elliptozytose hämolytisch wirken kann, ist noch nicht ganz festgestellt. Sogar die Frage, ob die Elliptozyten tatsächlich eine verminderte mechanische Resistenz haben, ist noch nicht sicher beantwortet.

Die familiäre Methämoglobinämie, die ebenfalls dominant vererbt wird, charakterisiert sich durch einen erblichen Defekt im Fermentsystem innerhalb des Erythrozyten, wobei in vermehrtem Maße aus dem Oxyhämoglobin Methämoglobin gebildet wird, das nicht mehr zu zweiwertigem Hämoglobin zurückreduziert werden kann.

Von Rundles und Falls, von Cooley und von Crosby sind seltene hämolytische Anämien beschrieben worden, die geschlechtsgebunden vererbt werden und nur bei männlichen Mitgliedern manifest werden. Auf einige noch seltenere Typen von vererbten Anämien wird hier nicht mehr eingetreten.

Die Gruppe der *nichtfamiliär auftretenden, kongenitalen Erythrozytenstörungen*, die eine Hämolyse bewirken, betrifft heute vor allem Anämien mit spontaner Innenkörperbildung, die zwar viel-

leicht doch pränatal toxisch bei besonderen Stoffwechselkonstellationen entstehen.

Eigentümlich ist eine konstitutionelle Anfälligkeit zur Hämolyse bei gewissen Familienmitgliedern, wobei diese oft mit jahrelangen Intervallen nacheinander erkranken und ein Defekt der Erythrozyten zwar angenommen werden muß, bis heute aber nicht irgendwie bewiesen werden konnte.

Symptomatische Hämolysen bei anderweitig der Krankheit zugrunde liegenden Leiden gliedern sich vor allem in solche, bei denen die Erythrozyten schon während ihrem *Aufbau* geschädigt sind und andere, bei denen lediglich ihr Abbau beschleunigt wird. Aufbaustörungen betreffen vor allem die perniziöse Anämie, welche vielleicht mit Lipoidstoffwechselstörungen zusammenhängt, dann die Bleianämie, die sich durch das Auftreten von zahlreichen basophil punktierten Zellen und Koproporphyrin III im Urin auszeichnet. Ferner ist hier auch die Erythro-Leukämie zu erwähnen, bei welcher Krankheit der Bau und das Verhalten der Erythrozyten aber noch ganz unerforscht sind.

Eine besondere Gruppe bilden hämolytische Prozesse, wie sie in Begleitung irgendeiner Krankheit, welche mit Milzvergrößerung verläuft, vorkommen. Wir wissen, daß es bei jeder *Splenomegalie* zu einer hämolytischen Überfunktion dieses Organs kommen kann, wobei sich diese auf das RES, der Einwirkung des Lysolezithins, Endopause oder Immunkörperbildung beziehen kann. Die von der Milz ausgehende knochenmarkshemmende (depressorische) Wirkung kann dabei in gewissen Phasen mit interferieren und von dieser Seite her die Anämie noch verstärken. Am häufigsten werden Hämolysen durch Hypersplenie bei Lymphogranulom und Leukämien beobachtet. Aber auch in den Fällen, bei denen eine perniziöse Anämie mit starker Milzvergrößerung einhergeht, muß diesem Organ ein bestimmter Einfluß auf die Hämolyse eingeräumt werden. Bekannt sind hämolytische Prozesse bei Cholangitis und Hepatitis sowie auch bei splenomegalen Leberzirrhosen (häufig verbunden mit Hämochromatose). Bei Hepatitis interferiert aber eine Hypersplenie gelegentlich mit der Einwirkung von blockierenden Antikörpern auf die Erythrozyten, wie sie durch das Hepatitis-Virus bedingt sein können. Ähnlich verhält es sich wohl auch mit der Mononucleosis infectiosa und ihren Folgezuständen. Aber auch alle andern mit Milzvergrößerung einhergehenden Krankheiten, wie z. B. Tuberkulose, Lues, Malaria und Typhus, können von dieser Seite her einen vermehrten Blutabbau hervorrufen. Dasselbe gilt für seltenere Stoffwechselkrankheiten wie die Gauchersche und die Nieman-Picksche Krankheit, die Xanthoma-

tosen sowie für die primären Milztumoren und Milzzysten. Bei dauernd vermehrter Produktion von Erythrozyten, wie der Polyzythämie, kommt es sekundär zu einer Milzvergrößerung, die dann, dem vermehrten Angebot Rechnung tragend, auch in erhöhtem Maße das Blut wieder abbaut.

Aber auch die *Leberfunktion* steht in enger Beziehung zu hämolytischen Prozessen. Einerseits beherbergt dieses Organ einen reichlichen Anteil des RES, das bei Blutabbau ja eine so wichtige Rolle spielt, anderseits fällt der Leber die Aufgabe zu, das ihr zugeführte Bilirubin so umzubauen, daß es gallefähig wird und dort ausgeschieden werden kann. Die Erfahrung zeigt, daß bei allen dauernden und chronischen hämolytischen Vorgängen die Leber diese Aufgabe nicht mehr vollständig meistern kann, was schon durch das Auftreten von direkt reagierendem Bilirubin im Blutserum evident wird. Zudem gestatten feinere chemische Methoden, die Parenchymschädigungen der Leber auch klinisch zu erfassen. In schweren Fällen von akuten und chronischen Hämolysen, die dann oft ausgesprochene Makrosphärozyten zeigen, kann es sogar zu einer Leberzirrhose kommen.

Gerade wegen der engen Beziehung zur Leberfunktion gestaltet sich die Differentialdiagnose zwischen leichten hämolytischen Anämien und geringgradigen Parenchymschädigungen der Leber häufig recht schwierig. Dies bedingt die Zuhilfenahme aller technisch zur Verfügung stehenden feineren Methoden, um sich ein Bild der vorliegenden Krankheit machen zu können. Besonders schwer ist häufig der Ikterus intermittens Meulengracht, bzw. die Cholémie simple familiale abzugrenzen, die oft eben auch nicht familiär und nur sporadisch auftritt und welche wir heute als eine besondere Form der Hämolyse mit Erythrozytendefekt auffassen müssen, bis jetzt aber keine Gelegenheit gehabt haben, Untersuchungen über die Vererbbarkeit dieser Anomalie auszuführen.

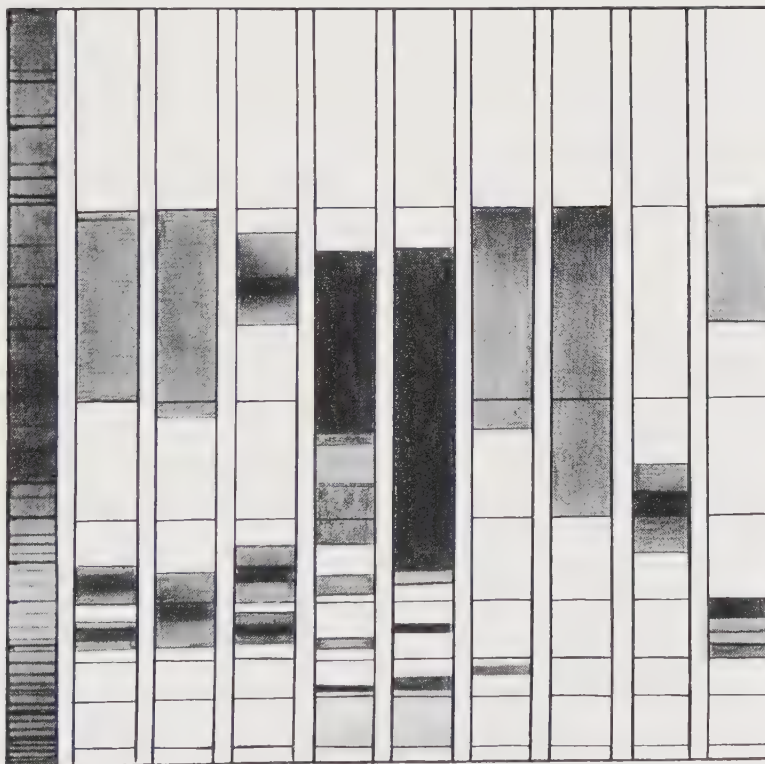
Gesamthaft gesehen, sind die Möglichkeiten, *hämolytische Prozesse therapeutisch zu beeinflussen*, ziemlich klein. Besonders betrifft dies die chronischen Formen. Die akuten Hämolysen gestatten noch eher, irgendwelche Eingriffe vorzunehmen. Als solche kommen in Frage: 1. Die Entfernung aller *exogen schädlichen Momente*. Es scheint dies eine Selbstverständlichkeit zu sein, doch ist es gelegentlich äußerst schwierig, diese Stoffe zu eruieren; denken wir nur an den Mißbrauch von schmerzstillenden und schlaffördernden Mitteln. Wurden akut wirkende Giftstoffe per os eingenommen, so ist eine Magenspülung vorzunehmen und für Entleerung des Darmes zu sorgen. 2. Bei allen Zuständen, bei denen das intrazelluläre Enzymsystem geschädigt ist, so daß eine besondere

Methämoglobin- oder Sulfhämoglobinbildung eintritt, ist eine intensive Behandlung mit *Vitamin C* oder *Methylenblau* am Platze. In bedrohlichen Fällen können 300—500 mg Redoxon täglich i. v. injiziert werden, bei chronischen Prozessen entsprechend weniger. Von Methylenblau wird 1 mg pro Kilogramm Körpergewicht beim Erwachsenen und 2 mg pro Kilogramm bei Kindern langsam i. v. injiziert. Eine Überdosierung ist bei diesem Präparat zu vermeiden, da sonst gegenteilige Wirkungen eintreten können. 3. Es kann versucht werden, die noch im Plasma kreisende Noxe zu entfernen. Es ist dies das Prinzip der *Exsanguino-Transfusion*, wie sie besonders bei der Erythroblastosis foetalis und nach Fehltransfusionen angewendet wird. Es wird dabei gruppen- und rhesusverträgliches Blut infundiert und gleichzeitig das mit schädlichen Stoffen beladene Plasma und die geschädigten Erythrozyten abgelassen. Andere Maßnahmen, um Noxen, insbesondere Antikörper aus dem Plasma oder von den Erythrozyten zu entfernen, gibt es bis heute nicht; doch sind Versuche im Gang, welche die Möglichkeiten in dieser Richtung abtasten. 4. Es besteht auch theoretisch die Möglichkeit, bereits zu Sphärozyten umgewandelte bikonkave Zellen wieder in ihre Normalform zurückzuverwandeln. Dies ist bei akuten Hämolyse durchaus denkbar, und es eignet sich nach experimentellen Beobachtungen dazu besonders die *Zufuhr von Albumin*, was heute noch am besten durch eine Transfusion, eventuell durch eine Plasma-Infusion, geschieht. 5. Bei bestimmten Formen von Hämolyse kommen *unspezifische* Maßnahmen in Frage, wie z. B. eine Alkalidiät bei der nächtlichen Hämoglobinurie; dauernder Nutzen ist jedoch davon nicht zu erwarten, ebensowenig haben Medikamente wie Prostigmin, Nebennierenpräparate usw. viel geholfen. 6. Bei akuten hämolytischen Prozessen ist der *Niere* eine besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Es wurde vorgeschlagen, zur Vermeidung von Hämoglobinausfällung in den Nierenkanälchen eine Alkalibehandlung durchzuführen. Nachdem man aber heute weiß, daß die Ausfällung der Hämoglobinzylinder in den Nierenkanälchen für die Nierenschädigung nicht wesentlich ist, sondern daß dabei Gefäßspasmen, interstitielle Nephritis und Tubulusschädigungen mitspielen, wird heute auch auf die Gefahren der Alkalinisierung, die weitere Tubulusschädigungen bewirken können, hingewiesen, so daß diese nicht unbedingt empfohlen werden kann. Bei plötzlicher Harnsperrung im Gefolge von akuten hämolytischen Zwischenfällen empfiehlt sich neben anderen Maßnahmen die rechtzeitige *Dekapsulation* der Nieren. 7. Die *Splenektomie* ist diejenige Maßnahme, die bei gewissen chronischen hämolytischen Prozessen, aber auch in manchen akuten Fällen, das klinische Bild

schlagartig bessern kann. Die Maßnahme wirkt erstens dadurch, daß die Milz als Grabstätte der Erythrozyten und ihre diesbezüglichen Funktionen wie Erythrostase, Lysolezithinwirkung, Erythrophagozytose, verschwindet. Außerdem wissen wir, daß in dem Organ bei gewissen Krankheiten massenhaft Antikörper produziert werden, welche die Erythrozyten schädigen. Durch Entfernung dieser Produktionsstätte ergibt sich ein zweites Moment, das den klinischen Zustand bessern kann. Sehr schwer ist die Indikationsstellung zur Splenektomie, da auch heute noch mit einem gewissen Operationsrisiko zu rechnen ist, das etwa 5% beträgt. Durch Anwendung der modernen Antikoagulantien kann aber die gefürchtete postoperative Thromboseneigung zweifellos vermindert werden. Die Splenektomie empfiehlt sich vor allem in schweren Fällen von konstitutionellem hämolytischem Ikterus, in Fällen von akutem hämolytischem Ikterus, die unter dem Bild der Lederer-Anämie verlaufen und nicht sehr rasch Besserungstendenz zeigen, sowie in allen den Fällen von erworbenem hämolytischem Ikterus, bei denen eine Milzvergrößerung besteht und der klinische Verlauf unbefriedigend ist. Man muß sich dabei jedoch Rechenschaft geben, daß der Nutzen der Operation sehr unsicher ist. Auch bei symptomatischen Hämolysen kann eine Splenektomie unter Umständen die hämolytische Komponente der Krankheit wesentlich bessern. Die gleiche Wirkung erzielt man auch bei Entfernung von hämolytisch wirkenden Tumoren, wodurch der Erzeuger von Toxinen oder von hämolytisch wirkenden Eiweißkörpern entfernt wird.

Spektraltafel

B C D E F G H K L M
700 650 600 550 500 450 400



Hauptabsorptionslinien
in $m\mu$

Oxyhämoglobin
578, 546

Reduz. Hämoglobin
565

CO Hämoglobin
572, 535

Methämoglobin sauer
630, 578, 540

Methämoglobin im Plasma
624, 578

Sulfhämoglobin i. hämolyt. Blut
618

Bilirubin
max. 450

Urobilin
max. 490

Koproporphyrin in 25 % HCl
593, 550

Literaturverzeichnis

- Adair G. S.: *Proc. r. Soc.* 120, 573, 1928.
 Alder A.: *Kröspbl. Schweiz. Ärzte* 48, 1405, 1918.
 Alwall N.: *Acta med. scand.* 123, 560, 1946.
 Alwall N., Laurell C. B. und Nilsby I.: *ibid.* 124, 114, 1946.
 Altman A.: *Trans. r. Soc. Trop. a. Hyg.* 40/6, 901, 1947.
 Altounyan E.: *Marseille méd.* 62, 171, 1925.
 Angelini V.: *J. amer. med. Assoc.* 114, 1530, 1940 (zit. nach Wintrobe M. M., Matthews E., Pollock R. und Dobyns B. M.).
 Aschoff A.: *Klin. Wschr.* 1932, 1620.
 Ashby W.: *J. exper. Med.* 29, 267, 1919.
 — *ibid.* 34, 147, 1921. — *Blood* 3, 486, 1948.
 Aub J. C., Fairhall L. P., Minot A. S. und Reznikoff P.: *Medicine* 4, 1, 1925.
 Austin J. H. und Drabkin D. L.: *J. biol. Chem.* 112, 67, 1935.
 Baker S. L. und Dodds E. C.: *Brit. J. exper. Path.* 6, 247, 1925.
 Baker S. L.: *Lancet* 1, 1390, 1937.
 Balassa G.: *Biochem. Z.* 283, 222, 1936.
 Ballantine R.: *J. cellul. a. comp. Physiol.* 23, 21, 1944.
 Bang O. und Oskov S. L.: *J. clin. Invest.* 16, 279, 1937.
 Bang O.: *Acta med. scand. Suppl.* 29, 9, 1929.
 Barcroft H., Gibson Q. H., Harrison D. C. und McMurray J.: *Clin. Sci.* 5, 145, 1945.
 Barkan G.: *Klin. Wschr.* 16, 1265, 1937.
 Barkan G. und Schales O.: *Z. physiol. Chem.* 253, 83, 1938.
 — *Z. physiol. Chem.* 254, 241, 1938.
 — und van Havemann R.: *Biochem. Z.* 301, 1, 1941.
 Barcroft H., Gibson Q. H., Harrison D. C.: in Roughton F.: *Hämoglobin*. London 1949.
 Baron J.: *Arch. ges. Physiol.* 220, 243, 1928.
 Batschawaroff W.: *Dtsch. med. Wschr.* 1938, 191.
 Baumgärtel T. R.: *Münch. med. Wschr.* 1944, 407; *Klin. Wschr.* 1946, 184; 1947, 315; *Arch. inn. Med.* 1, 40, 1949.
 Baumgartner W.: *Helvet. med. Acta* 13, 451, 1946; 14, 502, 1947; 15, 41, 1948.
 Bayer G.: *Biochem. Z.* 5, 368, 1907; 9, 58, 1908; 13, 234, 1908.
 Beach E. F., Erickson B. N., Bernstein S. S., Williams H. H. und Macy J. G.: *J. biol. Chem.* 128, 339, 1939.
 Beach E. F., Bernstein S. S., Hummel F. C., Williams H. H. und Macy J. G.: *J. biol. Chem.* 130, 115, 1939.
 Bechhold H. M.: *Münch. med. Wschr.* 1921, 127.
 Becker R. M.: *Arch. int. Med.* 81, 630, 1948.
 Belkin R. und Wiener A. S.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 56, 214, 1944.
 Bennhold H.: *Erg. inn. Med.* 42, 272, 1932.
 Bergenhem B. und Fahraeus R.: *Z. exper. Med.* 97, 555, 1936.
 Berliner F. und Schönheimer R.: *J. biol. Chem.* 124, 525, 1938.
 Bessis M.: *Rev. Hémat.* 4, 95, 1949.
 — *La maladie hémol. du nouveau-né*. Masson, Paris 1949.
 Bigg E.: *Ann. int. Med.* 14, 277, 1940.
 Bingold K.: *Klin. Wschr.* 1933, 120.
 — *Erg. inn. Med.* 60, 1941.
 — *Med. Klin.* 41, 475, 1946.
 Bingold K. und Stich W.: *Dtsch. med. Wschr.* 1948, 501.
 Björck G.: *Acta cardiol.* 3, 223, 1948.
 Bloch K. und Rittenberg D.: *J. biol. Chem.* 159, 45, 1945.
 Bodansky M.: *J. biol. Chem.* 79, 241, 1928a; 79, 229, 1928b; 82, 567, 1929.
 — *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 28, 628, 630, 1931.
 Boehm G.: *Biochem. Z.* 282, 22, 1935.

- Boorman K. E., Dodd B. D. und Loutit J. F.: *Lancet* 1, 812, 1946.
 Boorman K. E. und Dodd B. D.: *J. Path. a. Bacter.* 59, 95, 1947.
 v. Boros J.: *Erg. inn. Med.* 42, 635, 1932.
 — *Wien. Arch. inn. Med.* 12, 243, 255, 1926.
 — *Z. klin. Med.* 138, 155, 1940.
 Bratley F. G., Burroughs H. H., Hamilton D. M. und Kern C.: *J. amer. med. Sci.* 182, 597, 1931.
 Brugsch J.: *Ärztl. Forschg.* 1948, 301.
 — und Hess J.: *Z. ges. inn. Med.* 1948, 383.
 Bryce L. M.: *Med. J. Austral.* 2, 49, 1944.
 Brinkman R. und van Dam E.: *Biochem. Z.* 108, 35, 52, 61, 74, 1920.
 — und Szent-Györgyi A.: *J. Physiol.* 58, 208, 1923.
 Brill: *Med. Clin. N. Amer.* 8, 153, 1924.
 Broman B.: *Acta paediatr. (schwed.)* 31, Suppl. II, 1944.
 Brookfield R. W.: *J. Path. Bact.* 31, 277, 1928.
 Brooks S. C.: *J. gen. Physiol.* 1, 61, 1919; 3, 169, 1919.
 — *Advances in Enzymology* 7, 15, 1947.
 Broun G. O.: *Proc. exper. Biol. a. Med.* 26, 733, 1929.
 Brownlee G.: *Biochem. J.* 33, 697, 1939.
 Brunner W.: *Dtsch. Z. Chir.* 254, 350, 1941.
 Büchmann P. und Schenz G.: *Hämochromatose und Eisenstoffwechsel.* Stuttgart 1948.
 Bungenberg: *Klin. Wschr.* 1943, 418.
 Bunim J. J. und Israel L.: *Ann. int. Med.* 16, 333, 1942.
 Burckhardt: *Arch. klin. Chir.* 75, 845, 1905.
 Burmeister J.: *Z. klin. Med.* 92, 19, 1921.
 Burnet F. M.: *Lancet* 1, 7, 1948.
 Bywaters: *J. amer. med. Assoc.* 124, 16, 1944.
 — Crook und Morris: *Lancet* 2, 373, 1943.
 Cain A. R., Cattani R., v. Harrispe J. und van der Bojen Borwens G.: *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* 1937, 70.
 Calabresi M.: *La malattia di Marchiafava-Micheli.* Casa Edit. Milano: G. Principato 1937.
 Callender S. und Race R.: *Ann. Eugen. (Brit.)* 13, 102, 1946.
 Calvin M., Evans R. S., Behrendt V. und Calvin G.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 61, 416, 1946.
 Carnick M., Polis B. D. und Klein T.: *Arch. int. Med.* 78, 298, 1946.
 Crosby W. H.: *Blood* 5, 233, 1950.
 Caroli J. und Paraf A.: *Rev. Hémat.* 2, 266, 1947.
 Carrié P. A.: *Les syndromes ictériques.* Gaston Doin & Cie., Paris.
 Cartwright G. E., Huguley C. M., Fay J., Ashenbrucker H. und Wintrobe M. M.: *Blood* 3, 501, 1948.
 Case R. A. M.: *Nature* 152, 599, 1943.
 Cassano: *Arch. Pat. e Clin. Med.* 10, 1930.
 Cathala J. und Bernard J.: *Arch. franç. Pédiatr.* 4, 113, 1947.
 Chandler F. G., Harrison G. A., Rimington C.: *Brit. med. J.* 1939, II, 1173.
 Chanel L.: *Thèse de Lyon* 1880.
 Chauffard M. A. und Fiessinger N.: *C. r. Soc. Biol.* 63, 672, 1907.
 — *Sem. méd.* 25, 551, 587, 1907; 27, 25, 1907; 28, 49, 1908.
 Chvostek F.: *Über das Wesen der paroxysmalen Kältehämobglobinurie.* Deuticke, Berlin 1894.
 Clendon D. R. und Penfold J. B.: *Lancet* 2, 987, 1949.
 Collier und Wilbur: *J. Labor. a. clin. Med.* 29, 1123, 1944.
 Cooley T. B.: *Trans. amer. pediatr. Soc.* 37, 29, 1925.
 — und Lee P.: *Amer. J. Dis. Childr.* 38, 103, 1929.
 Cooley T. B.: *J. amer. med. Sci.* 209, 561, 1945.
 Coolidge T. B.: *J. biol. Chem.* 132, 119, 1940.
 Coombs R. R. A., Mourant A. E. und Race R. R.: *Lancet* 2, 15, 1945.

- Coombs R. R. A.: *Brit. J. exper. Path.* 26, 255, 1945 b.
- Coonly H. H.: *J. amer. med. Assoc.* 129, 112, 1945.
- Creed E.: *J. Path. Bacter.* 46, 331, 1938.
- Croizat P., Guichard A., Revol L., Creyssel R. und Meunier:
Lyon méd. No. 19, 9 mai 1948.
- Currie J. P.: *Brit. med. J.* 2, 8, 1944.
- Dacie J. V. und Vaughan: *J. Path. Bacter.* 46, 341, 722, 1942.
- und Richardson: *J. Path. Bacter.* 55, 375, 1943.
- und Mollison P. L.: *Lancet I*, 550, 1943.
- *Quart. J. Med.* 12, 101, 1943.
- *Blood* 3, 722, 1948; 4, 928, 1183, 1949.
- *Lancet I*, 501, 1949.
- *Post Graduate med. J.* Febr. 1948.
- Dahr P.: *Schweiz. Med. Wschr.* 1949, 613.
- Dahr P. und Stöcklein G.: *Klin. Wschr.* II, 1948, 546.
- Daland G. und Worthley K.: *J. Labor. clin. Med.* 20, 1122, 1935.
- Damashek W. und Schwartz S. O.: *New Engl. J. Med.* 218, 75, 1938.
- Schwartz S. O. und Gross: *J. amer. med. Sci.* 196, 769, 1938.
- *New Engl. J. Med.* 221, 1009, 1939.
- und Schwartz S. O.: *Medicine* 19, 231, 1940.
- Miller E. B.: *J. clin. Invest.* 20, 450, 1941.
- und Singer K.: *Arch. int. Med.* 67, 259, 1941.
- und Miller E. B.: *Arch. int. Med.* 72, 1, 1943.
- *J. amer. med. Assoc.* 123, 77, 1943.
- Damm G. und Ratschow M.: *Dtsch. med. Wschr.* 1948, II, 562.
- Davidson J. und Tobarsky W.: *J. Immunol.* 43, 213, 1942.
- Davidsohn L. S.: *Quart. J. Med.* 25, 542, 1932.
- Davidsohn J.: *J. amer. med. Assoc.* 120, 1288, 1942.
- Davis L. J.: *Edinburgh med. J.* 51, 70, 1944.
- Davson H.: *Biochem. J.* 28, 676, 1934; 30, 391, 1936.
- *J. cellul. a. comp. Physiol.* 10, 247, 1937.
- *Biochem. J.* 33, 389, 1939.
- *J. cellul. a. comp. Physiol.* 18, 173, 1941.
- (*Cold Spring Harbor Symposia on quantitative Biology* 8, 255, 1940.)
- Dean R., Noonan T. R., Haeger L. und Fenn W. O.: *J. gen. Physiol.* 24, 353, 1941.
- Debler K.: *Z. Kinderhk.* 61, 198, 1939.
- Debré R., Lamy M., See G. und Schrameck St.: *Ann. Méd.* 40, 251, 1936.
- Delezenne C. und Ledebt S.: *C. r. acad. Sci. Paris* 155, 1101, 1912; 153, 81, 1911; 152, 790, 1911.
- Denny J., Murdock E. T. und Rogan J. J.: *Brit. med. J.* 1, 721, 1943.
- Dennie C. C. und Robertson O. H.: *Arch. int. Med.* 16, 205, 1915.
- Denys P. und Vanden Broucke J.: *Arch. franç. Pédiat.* 14, No. 3, 1947.
- Dickstein B., Landmesser W. E., Love W. E., Wilson H. und Wolman J.: *Amer. J. med. Sci.* 217, 53, 1949.
- Dieckmann W. J.: *Arch. int. Med.* 50, 578, 1932.
- Dienes L.: *Biochem. Z.* 33, 268, 1911.
- Doan, Curtis und Wiseman: *J. amer. med. Assoc.* 105, 1567, 1935.
- Doerr R.: *Die Immunitätsforschung*, 4. Bd., 4. Teil. Springer, Wien 1949.
- Donath J. und Landsteiner K.: *Münch. med. Wschr.* 1904, II, 1590.
- Drabkin D. L. und Schmidt C. F.: *J. biol. Chem.* 157, 69, 1945.
- Dresbach: *J. amer. med. Sci.* 19, 469, 1904.
- Drummond R. J. und Watkins A. G.: *Brit. Med. J.* 1, 984, 1946.
- Dudley S. F.: *J. industr. Hyg. a. Toxicol.* 1, 215, 1919.
- Duesberg R.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 195, 371, 1949.
- Dyke S. C. und Young F.: *Lancet* 38, 817.
- Eason J.: *J. Path. a. Bacter.* 2, 167, 1906.
- Eder H. A., Finch C. und McKee R. W.: *J. Clin. Invest.* 28, 265, 1949.
- Ehrlich P. und Sachs H.: *Berliner klin. Wschr.* 39, 297, 1902; 39, 492, 1902.

- Eibe T.: Ugesk. Laeger 49, 1181, 1907; 50, 1211, 1907; 51, 1238, 1907.
- Ellis L. B., Wollenman O. J. und Stetson R. P.: Blood 3, 419, 1948.
- Ellis L. B.: Symposium on Hematology New York 1949, 221.
- Emerson Ch., Shen S. und Castle B.: J. clin. Invest. 25, 922, 1946.
- Enderlen E., Thannhauser S. und Jenke M.: Arch. ges. exper. Path. 120, 16, 1927.
- Engel M.: Klin. Wschr. 1940, 1177.
- Z. physiol. Chem. 266, 135, 1940.
- Eppinger E.: Klin. Wschr. I, 1930, 10.
- Eppinger H.: Die hepatolienalen Erkrankungen. Springer, Berlin 1920.
- Enneking J.: Klin. Wschr. 1928, II, 2045.
- Erickson B. N., Williams H. H., Hummel F. C. und Macy J. G.: J. biol. Chem. 118, 15, 1937.
- Williams H. H., Jones R. L. und Macy J. G.: J. biol. Chem. 122, 515, 1938.
- Souders H. J., Shepherd M. L., Teague D. M. und Williams H. H.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 64, 372, 1947.
- Hoffmann O., Beach E. F., Williams H. H. und Macy J. G.: J. Labor. a. clin. Med. 26, 1492, 1941.
- Ervin D. M. und Young L. E.: Blood 5, 61, 1950.
- Estren S. und W. Damashek: Adv. int. Med. Bd. 3, New York 1949.
- Evans R. S., Duane und Bebrendt V.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 64, 372, 1947.
- Amer. J. Med. 1948, 617.
- Evelyn K. A. und Malloy H. T.: J. biol. Chem. 126, 655, 1938.
- Fabre R. und Simonnet H.: Ann. Physiol. 2, 389, 1926.
- McFadzean A. J. S. und Davis L. J.: Quart. J. Med. 18, 57, 1949.
- Glasg. Med. J. 28, 237, 1947.
- Fairley N. H.: Quart. Med. J. 10, 115, 1941.
- Fanconi G.: Mschr. Kinderhk. 68, 129, 1937.
- Arch. Kinderhk. 117, 1, 1939.
- Helv. paed. Acta Suppl. 2, 1946.
- Favour C. B.: J. clin. Invest. 23, 891, 1944.
- Feldman F. und Yarvis Y.: New York St. J. med. 44, 1693, 1944.
- Fermi: Policlinico sez. prat. No. 78, 1902, Ann. Ig. sperim. 1905.
- Ferranini A.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. 22, 1946.
- Ferrant M.: J. Pediat. 29, 585, 1946.
- Fertman M. H. und Doan C. A.: Blood 3, 363, 1948.
- Feuchtinger O.: Z. klin. Med. 141, 288, 1942.
- Fiegl J.: Biochem. Z. 76, 88, 1916.
- Fiessinger N., Gajdos A. und Polonovski M.: C. r. Soc. Biol. 135, 1572, 1941.
- Gaultier M. und Lamotte: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 40, 1941.
- Finch C. A.: New Engl. J. Med. 239, 470, 1948.
- Finland M., Peterson O. L., Allen H. E., Samper B. A. und Barnes M. H.: J. clin. Invest. 24, 458, 1945.
- Fischer H. und Orth H.: Die Chemie des Pyrrols. Leipzig 1937.
- Fischer M. H.: Kolloid-Z. 5, 146, 1909.
- Fischer H. und Rossier P. H.: Helvet. med. Acta 14, 212, 1947.
- Fisher J. A.: Quart. J. Med. 16/64, 245, 1947.
- Fleischer: Berl. klin. Wschr. I, 691, 1881.
- Fleischhacker H.: Klin. Hämatologie. Maudrich, Wien 1948.
- und Seyfried: Wien. klin. Wschr. 1935.
- Flexner S. und Noguchi H.: J. exper. Med. 6, 277, 1902.
- Flink E. B.: J. Lab. and Clin. Med. 32, 223, 1947.
- Foster L. P.: Amer. J. Dis. Childr. 59, 828, 1940.
- Fox C. L. und Cline J. G.: J. clin. Invest. 19, 123, 1940.
- Frandsen E.: Acta med. Scand. 135, 374, 1949.
- Frank E.: Berl. klin. Wschr. 52, 961, 1915.

- Frankenthal J.: *Virch. Arch.* 222, 332, 1916.
- Freeman L. W. und Johnson V.: *Amer. J. Physiol.* 130, 723, 1940.
- Freudenberg T. und Esser M.: *Ann. Paediat.* 2/3, 158, 1942.
- Frey-Wyssling A.: *Schweiz. med. Wschr.* 1944, 330.
- Friedenreich V.: *The Thomsen Haemagglutination Phenomen.* Kopenhagen 1930.
- Wolf und Jonsson: *Fol. haemat.* 63, 368, 1940.
- Frontali und Rasi: *Atti Soc. med.-chir. Pavia* 7. 12. 1934.
- Minerva med. 28, 349, 1927.
- Fühner und Neubauer: *Arch. exper. Path. a. Pharm.* 56, 333.
- Furchtgott R. F.: *J. exper. Biol.* 17, 30, 1940, and Cold Spring Harbor Symposium on quantitative Biology 8, 224, 1940 b.
- Gaensslen M.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 140, 210, 1922.
- Zipperlen E. und Schüz E.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 146, 1, 1925.
- *Klin. Wschr.* 1927, I, 929.
- *Neue dtsh. Kl.* 14, 4. Erg. Bd. 607, 1936.
- Gasbarrini A. und Zecchini M.: *Policlinico* 54, 165, 1947.
- Gasser C.: *Helvet. Paed. Acta* 1, 38, 1945.
- und Karrer J.: *Helvet. Paed. Acta* 3, 387, 1948.
- Gatto I.: *Effetti della splenectomia sulla malattia di Cooley.* Pavia 1948.
- *Minerva Medica* 39, 7, 1948.
- Gesse E. P.: *J. amer. med. Assoc.* 106, 2241, 1936.
- Gilbert A. und Lereboullet P.: *Gaz. hebdom. méd.* 49, 889, 1902.
- Chabrol und Bénard: *C. r. Soc. Biol. Par.* 58, 937, 1905.
- und Herscher P.: *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris* 24, 1203, 1907.
- Chabrol und Bénard: *C. r. Soc. Biol. Par.* 71, 539, 1911; 72, 432, 770, 1912; 73, 599, 1912.
- Guilman A. und Goodman L.: *Am. J. Physiology* 118, 241, 1937.
- Gilligan D. H., Altschule M. D. und Katersky E. M.: *J. clin. Invest.* 20, 177, 1941.
- Giordano A. S. und Blum L.: *J. amer. med. Sci.* 194, 311, 1937.
- Goldwater L. S.: *J. Labor. clin. Med.* 26, 957, 1941.
- Gordon A. S.: *J. exper. Biol.* 9, 336, 1932.
- Quart. J. exper. Physiol. 23, 383, 1933 a; 23, 399, 1933 b.
- *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 31, 563, 1934.
- *Cold Spring Harbor Symposia on quantitative Biol.* 5, 419, 1937.
- Gley P.: *Bull. Acad. méd. Paris* 118, 377, 1937.
- Gough A.: *Biochem. J.* 18, 202, 1924.
- Gram C.: *Fortschr. Med.* 2, 33, 1884.
- Granick S.: *Chem. Reviews* 38, 379, 1946.
- und Michaelis L.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 53, 255, 1947; 66, 296, 1947.
- Graubarth J., Bloom C. J., Coleman F. C. und Solomon H. N.: *J. amer. med. Assoc.* 128, 1155, 1945.
- Greenberg L. A., Lester D. und Haggard H. W.: *J. biol. Chem.* 151, 665, 1943.
- Greenwald M. M.: *J. amer. med. Sci.* 19, 179, 1938.
- Greppi E.: *Minerva med.* 8, 1, 1928; 22, 1, 5, 1931.
- Grinstein M. und Wintrobe M. M.: *J. biol. Chem.* 172, 459, 1948.
- Gripwall E.: *Acta med. scand. Suppl.* 96, 1938.
- Gross O.: *Arch. exper. Path. a. Pharm.* 57, 64, 1907.
- Gross L.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 65, 292, 1947.
- Grotepass W.: *Z. physiol. Chem.* 253, 276, 1938.
- Gruelund S.: *Acta med. scand.* 129, 361, 1947.
- Grumbach A.: *Schweiz. med. Wschr.* 1947, 815.
- und Gasser C.: *Helvet. Paed. Acta* 3, 447, 1948.
- Grüneberg H.: *Nature* 148, 114, 1941; 148, 469, 1941.
- Doniach und Pearson J. E. G.: *J. Path. Bacter.* 55, 23, 1943; 57, 271, 1945.

- Grzegorzewski H.: *Fol. haemat.* 50, 260, 1933.
- Günther H.: *Fol. haemat.* 35, 383, 1928.
 — *Hdb. allg. Hämat.*, Berlin 1932, 1. Bd.
 — *Erg. inn. Med.* 58, 331, 1940.
- Haden R. L. und Evans F. D.: *Arch. int. Med.* 60, 133, 1937.
 — *J. amer. med. Sci.* 214, 255, 1947.
- Hahn E. V. und Gillespie E. B.: *Arch. int. Med.* 39, 233, 1927.
- Ham T. H.: *Arch. int. Med.* 64, 1271, 1939.
 — *New Engl. J. Med.* 217, 1937.
 — *J. clin. Invest.* 19, 788, 1940.
 — Fleming A. B. und Castle W. B.: *Trans. asn. amer. Physiol.* 55, 127, 1940; *Blood* 3, 373, 1948.
 — Gardner F. H., Wagley Ph. F. und Shen S. C.: *J. clin. Invest.* 27, 538, 1948.
- Hamburger I. H.: *Kgl. Akad. Amsterd.* 29, XII, 1883.
 — *Arch. Physiol.* 466, 1886.
 — *Osmotischer Druck und Ionenlehre* 359, 1902.
 — *Biochem. Z.* 129, 163, 1922.
 — *Pflügers Arch.* 141, 230, 1895.
 — *Hdb. biol. Arbeitsmethoden* 4, 3, H. 2, 263.
- Hamburger L. und Bernstein A.: *Amer. J. med. Sci.* 192, 301, 1936.
- Handowsky H.: *Arch. exper. Path. Pharm.* 69, 412, 1912.
- Hannema L. S. und Rytma J. R.: *Lancet* 2, 1217, 1922.
- Hargaves M. M., Herrell W. E. und Pearman R. O.: *Proc. Staff. Meet.* Mayo Clin. Rochester 16, 107, 1941.
- Hargus St. und Lutrea V.: *Le Sang* 5, 151, 1945; 6, 383, 1947.
- Hartridge H.: *J. Physiol.* 53, 81, 1919.
- Haurowitz F. und Waelsch H.: *Z. physiol. Chem.* 182, 82, 1929.
- Haurowitz F.: *Z. physiol. Chem.* 232, 125, 146, 1935.
 — *Fortschritte der Biochemie.* Basel 1948.
- Van Havemann R.: *Klin. Wschr.* 1941, 21.
- Hegglin R. und Maier C.: *Klin. Wschr.* 1941, 956.
 — *Erg. inn. Med.* 63, 153, 1943.
 — *Schweiz. med. Wschr.* 1944, I, 12.
 — *J. amer. med. Sci.* 207, 624, 1944.
- Hegglin R.: *Schweiz. med. Jb.* 1944.
 — *Schweiz. med. Wschr.* 1945, 354.
 — *Ärztl. Monatshefte*, April 1945.
 — *Schweiz. med. Wschr.* 1946, 105.
- Heilmeyer L.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 171, 123, 1931.
 — *Hdb. inn. Med.* 2. Bd. Blutkrankheiten, 1942.
 — und Oetzel: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 171, 365, 1931.
 — *Dtsch. Arch. klin. Med.* 172, 628, 1932; 173, 28, 1932.
 — *Medizinische Spektrophotometrie.* Jena 1933.
 — Hahn F. und Schubotho H.: *Klin. Wschr.* 1947, 193.
- Heinz-Ehrlich: *Virch. Arch.* 122, 122, 1890.
- Helsted A.: *Arch. klin. Chir.* 79, 414, 1906.
- Henle J.: *Allgemeine Pathologie.* Leipzig 1841. (In *Hdb. allgem. Hämat.* [Hirschfeld], Berlin 1932.)
- Henstell und Damashek W.: *J. amer. med. Sci.* 196, 769, 1938 (zit. nach Damashek und Schwartz.)
- Herrick J. B.: *Arch. int. Med.* 6, 517, 1910.
- Herrmann F. und Rohner M.: *Arch. exper. Path.* 107, 192, 1925.
- Heubner W.: *Erg. Physiol.* 43, 23, 1940.
 — *Klin. Wschr.* 1941, 1937; 1942, 520.
- Hewitt L. F.: *Biochem. Z.* 32, 27, 1540, 1938.
- Hewson: *Exper. inquiries into the prop. of the blood.* London 1774—1777. (In *Hdb. allgem. Hämat.* [Hirschfeld], Berlin 1932.)
- Hickey und Malley L. K.: *Quart. J. Med.* 17 (N. S.), No. 65, Jan. 1948.

- Hiller E.: Dtsch. med. Wschr. 1948, II, 546; 1949, 493.
- Hitzenberger K.: Wien. med. Wschr. 81, 1189, 1931.
Arch. inn. Med. 23, 85, 1932.
- Hirschfeld: Hdb. allgem. Hämat. Berlin 1932.
- Hirst G. K.: J. Exp. Med. 87, 99, 1943.
- Hoeber R. und Nast O.: Biochem. Z. 60, 131, 1914.
— Biochem. Z. 14, 209.
— Hdb. norm. u. path. Physiol. I, 421, 433, 445, 465, 478, 512, 653.
— Pfügers Arch. 101, 607; 102, 196.
— Physikalische Chemie der Zelle 365 und 543.
- Höpker W.: Klin. Wschr. 1947, 366.
- Hobbs R. E.: Amer. med. J. clin. Path. 14, 485, 1944.
- Hörlein H. und Weber G.: Dtsch. med. Wschr. 1948, 476.
- Hoover C. F. und Stone C. W.: Arch. int. Med. 16, 205, 1915.
- Hoff F. und Kels R.: Dtsch. Arch. klin. Med. 160, 177, 1928.
- Hoffman B. J. und Kracke R. R.: J. Labor. a. clin. Med. 28, 817, 1943.
- Home J. L., Lederer H., Kirkpatrick H. J. R. und Leys D. G.: Lancet II, 1, 1945.
- Hoppe-Seyler: Zbl. med. Wiss. I, 433, 1863; 4, 436, 1866.
- Horecker B. L.: J. biol. Chem. 148, 173, 1943.
— und Brackett F. S.: J. biol. Chem. 152, 669, 1944.
- Huber, Florand, Lièvre und Néret: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III, 54, 725, 1938.
- Hüfner G.: Arch. f. Anat. u. Physiol. 209, 1907.
- Jasinski B.: Schweiz. med. Wschr. 1948, 681.
- Jendrassik und Cziike: bei Heilmeyer W. und Krebs: Biochem. Z. 223, 352, 1930.
- Jeddeloh B.: Erg. Inn. Med. Kinderh. 64, 731.
- Johnsson Sven: Acta med. Scand. 134, 180, 1949.
- Johnson V., Freeman W. und Longini J.: J. amer. med. Assoc. 124, 1250, 1944.
- Jonxis J. H. B.: in Roughton: Hämoglobin. London 1949.
- Jordan F.: Diss. Utrecht 1938.
— Acta med. scand. 95, 319, 1938.
- Jorpes E.: Biochem. J. 26, 1488, 1932.
- Josephs H. W.: Bull. John Hopk. Hosp. 62, 25, 53, 1938.
— Medicine 15, 307, 1936.
- Jung F.: Arch. exper. Path. 194, 16, 1939.
Naturw. 1942, 472.
- Isaacs R.: Anat. Rec. 29, 299, 1932.
— Physiol. Rev. 17, 291, 1937.
— Brock B. und Minot G. R.: J. clin. Invest. 1, 425, 1925.
- Kallner S.: Schweiz. Med. Wschr. 1947, 292.
- Kalk: Dtsch. med. Wschr. 1947, 308.
- Kegel A., McNally W. D., Pope A. S.: J. amer. med. Assoc. 93, 353, 1939.
- Keilin D. und Hartree E. F.: Nature 148, 75, 1941; 157, 210, 1946.
- Key J. A.: Arch. int. Med. 28, 511, 1921.
- Keyes P. und Sachs H.: Berl. klin. Wschr. 57, 83, 1903.
- Kiese M. und Heubner W.: Klin. Wschr. 1941, 1937; 1942, 520.
— und Kaeske H.: Biochem. Z. 312, 121, 1942.
— und Seipelt L.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 200, 648, 1942/43.
— Biochem. Z. 316, 262, 1944.
— und Schwartzkopf W.: Arch. exp. Path. Pharm. 204, 267, 1949.
- Kiese M.: Naturw. 30, 587, 1942.
- Kinder W.: Zeiss-Nachr., 2. Folge, H. 3, 100, 1937.
- King E. J., Gilchrist M., White J. C.: Biochem. J. 38, 8, 1944.
— J. Path. a. Bacter. 59, 181, 1947.
- King E. J. und Gilchrist M.: Lancet II, 201, 1947.

- Kirkegaard A. und Larsen K.: *Acta med. scand.* 110, 521, 1942.
 — und Kirkegaard G.: *Acta med. scand.* 121, 24, 1945.
- Klima: *Med. Kl.* 1937, 422.
- Köhn H.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 148, 357, 1925.
- Koelliker A.: *Hdb. der Gewebelehre des Menschen.* Leipzig 1863.
- König L.: *Klin. Wschr.* 1924, 1584.
- König J.: *Med. Kl.* 1928, 378.
- Koller F.: *Schweiz. med. Wschr.* 1940, 54; *Helvet. Med. Acta A*; 16, 184, 1949.
- Körner G.: *Klin. Wschr.* II, 1948, 583.
- Krarup N. B. und Rohom K.: *Klin. Wschr.* 1941, 20, 193.
 — *Acta med. scand.* 108, 306, 1941.
- Kremer N. und Mason W. H.: *Lancet* 2, 849, 1936.
- Kreutzer L. F., Strait L. und Kerr W. J.: *Arch. Int. Med.* 81, 249, 1948.
- Landsteiner K., Levine P. und Janes M. L.: *Proc. Soc. exper. Biol.* 25, 672, 1928.
 — *Zbl. Bakter.* 27, 357, 1901.
- Landsteiner K. und Jagic N.: *Münch. med. Wschr.* 1903, 764.
 — *Münch. med. Wschr.* 1903, 1812.
 — und Wiener A. S.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 43, 223, 1940.
 — *J. exper. Med.* 74, 309, 1941.
- Lane R. E.: *J. industr. Hyg.* 13, 276, 1931.
 — und Lewy F. H.: *J. industr. Hyg.* 17, 79, 1935.
- Lang R.: *Arch. exper. Path.* 174, 63, 1933.
- de Langen C. D. und ten Berg J. A.: *Acta Med. Scand.* 130, 38, 1948.
 — *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.* 3, 385, 1948.
- Lederer M.: *J. amer. med. Sci.* 170, 500, 1925; 179, 228, 1930.
 — *Trans. r. Soc. Trop. med. Hyg.* 34, 387, 1941.
- Lee J. S., Puh Y. C. und Tsai C.: *Proc. Chinese Physiol. Soc. Chengtu Branch*; 2, 59, 1944.
- Lehnartz E.: *Chemische Physiologie.* Berlin 1943.
- Leitner St.: *Helvet. med. Acta* 10, 585, 1943.
- Lemberg R., Legge J. W.: *Hematin Compounds and Bile pigments.* Interscience, New York 1949.
 — Lockwood W. H. und Legge J. W.: *Biochem. J.* 35, 363, 1941.
 — Legge J. W. und Lockwood W. H.: *Biochem. J.* 35, 328, 1941.
- Lepehne G.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 136, 88, 1921; 137, 78, 1921.
 — *Slg. Abhdlg. Verdauungskrankheiten* 8, 1, 1929.
 — *Das Problem der Gallenfarbstoffbildung innerhalb und außerhalb der Leber.* Leipzig 1930.
- Lepel G.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 180, 145, 1937; 183, 552, 1938.
- Lepeschkin W. W.: *Biol. gen.* 1, 654, 1925.
 — *Amer. J. Physiol.* 90, 429, 1929.
 — *Science* 1, 568, 1931.
 — *J. Labor. a. clin. Med.* 17, 1250, 1932.
 — *Fol. haemat.* 65, 291, 1942.
- Lesser L. von: *Virch. Arch.* 59, 248, 1880.
- Lewinson S. und Cronheim A.: *J. amer. med. Assoc.* 114, 2097, 1940.
- Lewis H. D. und Altschule M. D.: *Blood* 4, 442, 1949.
- Leydig F.: *Lehrbuch d. Histologie des Menschen und d. Tiere.* Frankfurt 1857.
- Lian C., Framusan P. und Sassier: *Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris* 2, 1194, 1939.
- Lieberherr W.: *Helvet. med. Acta* 5, 589, 1938. *Klin. Wschr.* I, 1937, 17.
- Lippelt H. und Nogalski J.: *Klin. Wschr.* I, 1949, 196.
- Löffler W., Hegglin R. und Maier C.: *Schweiz. med. Wschr.* 1939, 617.
- Lombardi E.: *Minerva med.* 1928, No. 48.
- Lengini J. und Johnson V.: *Amer. J. Physiol.* 140, 349, 1943.
- Lotti und Manai: *Lo sperimentale* 1925, No. 5.
- Lotze R.: *Erg. inn. Med.* 52, 277, 1937.

- Loubury E. J. L. und Blakely A. P. L.: *Brit. med. J.* 1948, 12.
 Loutit J. F. und Mollison P. L.: *J. Path. a. Bacter.* 58, 711, 1946.
 Lovibond J. L.: *Lancet* 2, 1395, 1935.
 Lowe R. C.: *Amer. J. med. Sci.* 206, 347, 1943.
 Lubinski H.: *J. Immunol.* 44, 95, 1942.
 Lubinski H. und Goldbloom A.: *Amer. J. Dis. Childr.* 72, 325, 1946.
 Lüdecke H.: *Z. exper. Med.* 95, 555, 1936.
 Lüdin H.: *Acta haemat.* 1, 28, 1948.
 Ludwig H.: *Z. Klin. Med.* 141, 758, 1942.
 Mackenzie G. M.: *J. clin. Invest.* 7, 27, 1929.
 Maegraith B. G. und Findley G. M.: *Lancet* 2, 403, 1944.
 — und Howard: *Lancet* 2, 339, 1944.
 Maier C.: *Helvet. med. Acta* 14, 470, 1947.
 — *Schweiz. med. Wschr.* 1948, 983.
 Mallory H. T.: *Amer. J. Path.* 1, 110, 1925; 7, 000, 1931.
 Mann T. und Keilin D.: *Proc. Roy. Soc. Biol.* 126, 303, 1948.
 Mann T. und Magath: *Amer. J. Physiol.* 69, 393, 1924.
 Manwaring W. H.: *Z. Immunitätsforsch.* 6, 513, 1910.
 Marchiafava E.: *Boll. Acad. med. Roma* 55, 280, 1929.
 — *Policlinico sez. part.* 1929, II, 1419; 1931, 105.
 — und Nazari A.: *Policlinico sez. prat.* 1911, 241.
 Marmont A. und Bianchi V.: *Acta haemat.* 1, 1, 1948.
 Maroncelli P.: *Policlinico sez. prat.* 1940, 47.
 Martin du Pan R.: *Schweiz. med. Wschr.* 1948, 34.
 Mathew O.: *Med. Journ. Australia* 1929, 208.
 Matthes M.: *Schweiz. Med. Wschr.* 358, 1950.
 Matsuo: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 107, 335, 1912.
 McCormack, Simon P. E. und Richard M.: *J. amer. med. Sci.* 216, 539, 1948.
 Monaght J. W., Woods F. M. und Scott V.: *J. exper. Med.* 62, 353, 1935.
 Medovy H., Guest W. C. und Victor M.: *Canad. med. Assoc. J.* 56, 505, 1947.
 Meldolesi G., Siedel W. und Möller H.: *Hoppe Seylers Z. physiol. Chem.* 259, 137, 1939.
 Meltzer S. J. und Welch W. H.: *J. Physiol.* 5, 255, 1884.
 Meulengracht E.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 132, 285, 1920.
 — *Der chronische hereditäre hämolytische Ikterus.* Leipzig 1922.
 — *Hosp. tid. Suppl.* 81, 117, 1938.
 — *Klin. Wschr.* 1939, 118.
 — *Ugeskr. Laeg.* 106, 355, 1944.
 — *Quart. J. Med.* 16, No. 62, April 1947.
 Michaelis L.: *Adv. prot. Chem.* 3, 53, 1947.
 Michels N. A.: *Haematologica* 2, 101, 1931.
 Micheli F.: *Relaz. 35. Congr. med. it. Edit. Pozzi.* Roma 1929.
 — *Haematologica* 12, 101, 1931.
 Miller E. B., Singer K. und Damashek W.: *Arch. int. Med.* 70, 722, 1942.
 — Singer K. und Damashek W.: *Arch. int. Med.* 70, 722, 1942.
 Minkowski O.: *Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden* 1900, 316.
 Mocetti A.: *Diss. Zürich* 1946.
 Moeschlin S.: *Schweiz. med. Wschr.* 1940, 786, 972; 1941, 789.
 — *Fol. haematol.* 65, 345, 1941; 66, 308, 1942.
 Momigliano und Bairati: *J. amer. med. Sci.* 190, 610, 1935.
 Mond R.: *Pflügers Arch.* 208, 574, 1925; 209, 499, 1925; 217, 308, 313, 618, 1927.
 Morrison M., Samwich H. A. und Landsberg E.: *Amer. J. Dis. Childr.* 64, 881, 1942.
 Moser P.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 196, 28, 1949.
 Moss W. L.: *Fol. ser. (D)* 1910, 267.
 Mumme C.: *Z. klin. Med.* 138, 334, 1940.
 Muratore F.: *Haematologica* 1948, 31.

- Murchison C.: Diseases of the Liver. 1877, 426.
- Murphy R. C. und Shapiro S.: Arch. int. Med. 74, 28, 1944.
- Naegeli O.: Fol. haematol. 5, H. 6, 1908.
- Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 4. Aufl. Berlin 1923 (im Handb. der Krankheiten des Blutes, Berlin 1925).
- Fol. haematol. 34, 1, 1927.
- Verh. Kongr. inn. Med. 1928, 520.
- Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl., Springer, Berlin 1931.
- Namba M.: Dtsch. Arch. klin. Med. 156, 272, 1927.
- Nazari A.: Boll. acad. med. Roma 57, 90, 1931.
- Neber J. und Damashek W.: Blood 2, 371, 1947.
- J. clin. Invest. 26/6, 1192, 1947.
- Neefe J. R. und Mitarb.: J. clin. Invest. 23, 836, 1944.
- Neuland W.: Med. Klin. 17, 903, 1921.
- Neumann H.: Klin. Wschr. 20, 669, 1941.
- Niedermeier S.: Ärztl. Forschg. 2, 41, 1948.
- Nijveld H. A. W.: Rev. trav. chim. 62, 293, 1943.
- Nizet A.: Acta Med. Scand. 117, 199, 1944.
- Norris C. H.: J. cellul. a. comp. Physiol. 14, 117, 1939.
- O'Donoghue R. J. L. u. Witts L. J.: Gays Hospital Rev. 82, 440, 457, 1932.
- Ogden M. A. und Passaic N. Y.: Arch. int. Med. 71, 164, 1943.
- Osborn J. W. B.: Biochem. J. 28, 423, 1943.
- Overton: Studien über Narkose. Jena 1900.
- Owren P. A.: Blood 3, 231, 1948.
- Pal J.: Zbl. inn. Med. 24, 601, 1903.
- Pappenheim A.: Virchows Arch. 145, 587, 1896.
- Fol. haematol. 4 (Suppl.), 44, 1907; 3, 112, 1908; 6, 191, 1910; 9, 572, 1919; 24, Suppl. I.
- Pappenheimer, Thompson, Parker und Smith: Quart. J. Med. 14, 75, 1945.
- Parpart A. K. und Dziemian A. J.: Cold Spring Harbor Symposia on quantitative Biology 8, 17, 1940.
- Paschkis K.: Z. klin. Med. 105, 301, 1927. — Erg. inn. Med. 1933.
- Pasucci O.: Hofmeisters Beiträge 6, 552, 1905.
- Paterson J. L. H., Race R. R. und Taylor G. L.: Brit. Med. J. II, 37, 1942.
- Pauling L., Itano H. A., Singer S. J. und Wells I. C.: Science 1949, 110, 543.
- Peersen K. O. und Waldenström J.: Z. physiol. Chem. 245, 152, 1937.
- Pemberton: Ann. Surg. 94, 755, 1931.
- Penfold J. B. und Lipsfold F. M.: Quart. J. Med. 12, 157, 1943.
- Pestalozzi P.: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. 4, 214, 1946.
- Peterfi T. und Olio O.: Arch. exper. Zellforsch. 4, 149, 1927.
- Peters J. P. und van Slyke D. D.: Quantitative clinical Chemistry. Baltimore 1947.
- Body Water. Charles C. Thomas, Springfield III, 1935.
- Peterson, Ham und Finland: Science 97, 167, 1943.
- Polonovski M.: Exposés annuels de Biochimie médicale. 5e Série. Masson & Cie., Paris 1945.
- Ponder E. und Rhoads C. P.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 38, 540, 1938.
- Hemolysis and related Phenomena. Grune & Stratton, New York 1948.
- Polson A. G.: Thesis Stellenbosch 1937.
- Posternak J.: La Cirrhose pigmentaire. Payot, Lausanne 1942.
- Preti L.: Klin. Wschr. 1927, 2439.
- Prevost und Dumas: Hirschfeld, Handbuch d. allg. Hämatologie, 1. Bd.
- Price-Jones C., Vaughan und Goddard H. M.: J. Path. Bacter. 40, 503, 1935.
- Quattrin A.: Gli itteri emolitici atipici. Ed. Minerva Medici, Torino 1949.
- Race R. R.: Nature 153, 771, 1944.
- Ralph P. H.: Anat. Rec. 98, 489, 1947.

- Ransom F.: Dtsch. med. Wschr. 1901, 194.
- Reisner E. H. und Kalkstein M.: Amer. J. med. Sci. 203, 313, 1942.
- Renner W. F. und McShane J. R.: Southern Med. J. Birmingham 1947, 973.
- Rhoads C. P., Barker B. H. u. Miller D. K.: J. exper. Med. 67, 299, 1938.
- Ricketts M. E.: Arch. of. int. Med. 84, 751, 1949.
- Rietti F.: Attiacc. Sci. med. Nat. Ferrara, 3 Aprile 1925.
- Riggs C. W.: J. Vet. Research 6, 194, 1945.
- Rimington C.: Proc. r. Soc. Med. 32, 1268, 1939.
- und Hennings A. W.: Biochem. J. 33, 960, 1939.
- Robinson S. W. M.: J. Labor. a. Clin. Med. 26, 1478, 1941.
- Roche J.: Bull. Soc. Chim. Biol. 15, 110, 1933.
- und Chonaiech M. S.: Bull. Soc. Chim. Biol. 22, 263, 1940.
- Rohr K.: Neue dtsh. Kl. 14, 498, 1937.
- Das menschliche Knochenmark. G. Thieme, Stuttgart 1949.
- Helvet. Med. Acta 10, 31, 1943.
- Rollett A.: Sber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturw. Kl., Anat. usw. 46, 73, 1862.
- Rosen A. P. und Scanlan J. J.: New Engl. J. Med. 239, 367, 1948.
- Rosenbach: Dtsch. klin. Wschr. 1880.
- Rosenfeld M., Zubrod Ch., Blake W. und Shannon J.: J. clin. Invest. 27, 138, 1948.
- Rosenow und Tietz: Münch. med. Wschr. 1924, 1455.
- Klin. Wschr. 1924, 1991.
- Roth O.: Dtsch. Arch. klin. Med. 106, 137, 1912; 106, 149, 1912.
- und Jung E.: Fol. haematol. 44, 549, 1931.
- Rosin: Verh. Kongr. inn. Med. 1910, 454.
- Roughton F. J. W., Darling R. C. und Root W. S.: Amer. J. Physiol. 142, 708, 1944.
- Rous und Robertson: J. exper. Med. 25, 1917.
- Trans. Assoc. amer. Physicians 33, 111, 1918.
- Rundles W. R. und Falls F. H.: J. amer. med. Sci. 211, 641, 1946.
- Rusznayak S.: Biochem. Z. 36, 394, 1911.
- Ruyssen R. und Loos R.: Meded. Koninklijke. Vlaamsche Acad. v. Wetenschappen 8, 5, 1946.
- J. Coll. Sci. 2, 429, 1947.
- Salen E. B.: Acta med. scand. 66, 566, 1927.
- Sakharian S. T.: Bull. War Med. 4, 82, 1943.
- Sandström L.: Zbl. Bakter usw. 113, 256, 1929.
- Savonen K.: Cold Hemagglutination Test and its clinical significance. Helsinki 1948.
- Sega A.: Arch. Pat. a. Clin. med. 19, 82, 1938.
- Seggel K.: Erg. inn. Med. 58, 582, 1940.
- Seifritz: Protoplasma 1, 346, 1928.
- Seifter S., Pillemer L. und Ecker E.: J. Immunology 47, 195, 1943.
- Sharp E. A. und Schleicher E. M.: Amer. med. J. clin. Path. 6, 580, 1936.
- Shemin D. und Rittenberg D.: J. biol. Chem. 159, 567, 1945; 166, 621, 1946; 166, 627, 1946.
- Shen S. C., Ham T. H. und Fleming E. M.: New Engl. J. med. 229, 701, 1943.
- Castle W. B. und Fleming E. M.: Science 100, 387, 1944.
- Sherman J. Y.: Bull. John Hopk. Hosp. Baltimore 67, 309, 1940.
- Shiff F.: Klin. Wschr. 3, 679, 1924.
- Siebens A. A., Zinkham W. H. und Wagley Ph. F.: Blood 3, 1367, 1948.
- Siedel W. und Baumgärtel T.: Ber. dtsh. chem. Ges. 77, 21, 1944.
- Sights W. P. und Simon S. D.: J. Med. 12, 177, 1931.
- Silvestroni E. und Bianco J.: Minerva med. 1, 16 u. 393, 1948.
- Silbermann O.: Virchows Arch. 119, 488, 1890.
- Siedel W.: Z. physiol. Chem. 237, 8, 1937.
- Simmel H.: Dtsch. Arch. klin. Med. 142, 252, 1923.
- Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1924, 144.

- *Erg. inn. Med.* 27, 507, 1925.
- *Fol. haematol.* 32, 97, 1926.
- *Verh. dsch. Ges. inn. Med.* 1928, 338.
- *Z. exper. Med.* 75, 179, 1931.
- Singer K.: *Med. Kl.* 32, 179, 1936.
- *Wien. Arch. inn. Med.* 31, 59, 1937.
- *Amer. J. med. Sci.* 199, 466, 1940.
- *Med. J. Austral.* 11, 29, 1943.
- Singer K. und Motulsky A. G.: *J. Lab. and Clin. Med.* 1949, 770.
- Singer K. und Weiss L.: *Amer. J. med. Sci.* 210, 301, 1945.
- Snapper I. und Bendien W. N.: *Acta med. scand.* 98, 77, 1938.
- Spiegler E.: *Wien. med. Bl.* 19, 259, 277, 294, 310, 1896.
- Spühler O.: *Schweiz. med. Wschr.* 1940, 369.
- Sussmann R. M. und Kayden H. J.: *Arch. int. Med.* 82, 598, 1948.
- Suzue M.: *J. Biophysics* 2, 49, 67, 1927.
- Svedberg B.: *Proc. r. Soc.* 127, 1, 1939.
- Schally A. O.: *Z. klin. Med.* 127, 697, 1935.
- Schärrer R.: *Diss. Zürich* 1945.
- Scheel O.: *Norsk. Mag. Laegevidensk.* 9, 173, 1911.
- Schenk H.: *Arch. exper. Path. u. Pharm.* 150, 160, 1930.
- Schilling V.: *Fol. haematol.* 11, 327, 1911; 14, 96, 1912.
- *Virchows Arch.* 234, 548, 1921; 265, 536, 1927.
- Schiodt E.: *Amer. J. med. Sci.* 193, 313, 1937.
- *Acta med. scand.* 95, 49, 1938.
- Schittenhelm A.: *Hdb. inn. Med.* 1, 3. Aufl. Berlin 1934.
- Schmitt F. O., Bear R. S. und Ponder E.: *J. cellul. a. comp. Physiol.* 9, 89, 1936; 11, 309, 1938.
- Schoen R. und Tischendorf W.: *Klin. Pathologie der Blutkrankheiten.* Stuttgart 1950.
- Schulze W. und Scheibe E.: *Zschr. f. d. ges. innere Med. und Grenzgeb.* 3, 580, 1948.
- Schwartz S. O. und Blumenthal S.: *J. Labor. clin. Med.* 1428, 1947.
- Schwarz E. und Teleky L.: *J. industr. Hyg.* 23, 1, 1941.
- von Schulthess G.: *Diss. Zürich* 1948.
- Schultze M.: *Arch. mikroskop. Anat.* 1, 1, 1865.
- Starlinger W.: *Z. ges. exper. Med.* 47, 407, 420, 1925.
- und Strasser U.: *Z. ges. exper. Med.* 47, 434, 447, 1925.
- Stats D., Wassermann L. R. und Rosenthal N.: *Amer. J. clin. Path.* 18, 757, 1948.
- Perlman E., Bullova G. M. und Goodkind R.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 53, 188, 1943.
- Stats D.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 54, 305, 1943.
- und Wassermann L. R.: *Medicine* 22, 363, 1943.
- und Bullova G. M.: *Arch. int. Med.* 72, 506, 1943.
- Stats D.: *J. clin. Invest.* 24, 33, 1945.
- Stern K. G., Reine M. und Silber R. H.: *J. biol. Chem.* 161, 731, 1945.
- Steffan P.: *Hdb. der Blutgruppenkunde.* München 1932.
- Stich W.: *Klin. Wschr.* 1948, 365, 474.
- *Ärzt. Wschr.* 1948, 37, 577.
- *Klin. Wschr.* I, 1948, 474.
- Stier E.: *Zschr. f. ges. inn. Med. und Grenzgebiete* 2, 257, 1947.
- Stoeltzer W.: *Dtsch. med. Wschr.* 1932, 1929.
- Stoll A.: *Experientia* 4, 6, 1948.
- Stranski E. und Regala A.: *Amer. J. Diss. Childr.* 71, 492, 1946.
- Straus R. und Faigin R.: *Am. J. of Clin. Pathol.* 16, 437, 1946.
- Strecker: *Diss. Jena* 1936.
- Sturgeon K.: *Science* 106, 293, 1947.
- Tangredi G.: *Haematologica* 19, 171, 1938.
- Tecon R. M.: *Arch. mal. Appar. digest.* 28, 567, 1938.

- Tecon R. M.: *Helvet. med. Acta.* 5, 671, 1938.
 Tempka und Braun: *Fol. Haemat.* 45, 269, 1931.
 Teitel-Bernard A.: *Arch. Roumain Path.* 5, 389, 1932.
 — *Le Sang* 8, 298, 1934.
 Ten Berg J. A. G. und Nota J. H. W.: *Geneesk. Gids* 1947, 179.
 Theorell H.: *Biochem. Z.* 252, 1, 1932; 268, 46, 55, 64, 73, 1934.
 — und Duve de Ch.: *Arch. Biochem.* 12, 113, 1947.
 Thomsen O.: *C. r. Soc. Biol.* 96, 586, 1927.
 — *Z. Immunitt.forsch.* 52, 85, 1927; 57, 301, 1928.
 — *Serologie der Blutgruppen* (Hdb. d. Blutgruppenkunde, Steffan P., München 1932).
 Thompson: *Bull. John Hopk. Hosp. Baltimore* 51, 365, 1932; 107, 1776, 1936.
 Tigertt W. D., Duncan N. und Haight A. J.: *J. amer. med. Sci.* 200, 173, 1940.
 Todd C. und White R. G.: *Proc. r. Soc. London B.* 84, 255, 1911.
 Torrance E. G. und Schnabel P. G.: *Ann. int. Med.* 216, 782, 1932.
 Tsai und Lee: *Chinese J. Physiol.* 16, 1941.
 Turner R. W. D.: *Lancet* I, 493, 1945.
 Turner J. C.: *Nature* 151, 419, 1943.
 Ungricht M.: *Fol. haematol.* 60, 145, 1938.
 Valentine W. N. und Neel J. V.: *Am. J. Med. Sci.* 209, 741, 1945.
 Vanden Bergh H.: *Berl. klin. Wschr.* 1909, 462, 1251, 1609.
 — *Rev. méd.* 31, 63, 1911.
 — *Der Gallenfarbstoff im Blute.* Leyden 1929.
 Vannotti A.: *Erg. inn. Med.* 49, 337, 1935.
 — und Delachaux A.: *Der Eisenstoffwechsel und seine klinische Bedeutung.* Basel 1942 (Schwabe).
 — *Hdb. inn. Med.* Bd. 6, 2. Teil. Springer, Berlin 1944.
 — *Klin. Wschr.* 1948, 380.
 Vanden Broucke J.: *Acta neerl. Physiol. etc.*, II, 128, 138, 136, 107, 134, 1941.
 — und Vandamme F.: *Soc. biol. Belg.* 1943. *Recipe* 1941 (Louvain Ed. Warny) VI *Geneesk. Tijdschr.* 1941.
 — *Studie der plasmatische Faktoren in de haemolytische Toestanden.* Leuven 1944. — *Thèse d'agrégation* Louvain, Ed. Warny.
 Van Slyke D. D., Hiller A., Weisiger J. R. und Cruz W. O.: *J. biol. Chem.* 166, 121, 1946.
 Vaughan J. M. und Goddard H. M.: *Lancet* I, 513, 1934.
 — *J. Path.* 45, 561, 1937.
 Vogt H.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 188, 1, 1942.
 Voit K.: *Klin. Wschr.* 1948, 176.
 Wagley F. und Hickey M.: *J. clin. Invest.* 27, 559, 1948.
 — Shen S. C., Gardner F. H. und Castle W. B.: *J. Labor. a. Clin. Med.* 33, 1197, 1948.
 — Zinkham W. H., Siebens A. A.: *Amer. J. Med.* 2, 342, 1947.
 Waldenström J.: *Acta med. scand. Suppl.* 82, 1, 1937.
 Waller W. W.: *J. Physiol.* 70, 42, 1930.
 Wallerstein H.: *Amer. J. Dis. Child.* 73, 19, 1947.
 Walther Buel H.: *Schweiz. med. Wschr.* 1949, 1077.
 Warburg E. J.: *Biochem. J.* 16, 153, 1922.
 Warburg O.: *Z. physiol. Chem.* 59, 112, 1909; 70, 413, 1911 a; 76, 331, 1911 b.
 — *Erg. Physiol.* 14, 253, 1914.
 — und Negelein E.: *Ber. dtsch. chem. Ges.* 63, 1816, 1930.
 — und Reid A.: *Biochem. Z.* 242, 149, 1931.
 Watson C. J.: *Z. physiol. Chem.* 204, 57, 1932; 221, 145, 1933.
 — *Proc. Soc. exper. Med.* 30, 1210, 1933; 32, 1508, 1935.
 — *Z. physiol. Chem.* 233, 39, 1935.
 — *J. biol. Chem.* 114, 47, 1936.
 — *Amer. J. clin. Path.* 6, 458, 1936.

- Arch. int. Med. 59, 196, 1937. (In Handbook of Hematology Vol. IV, Hal Downey, Ed. Paul Hoeber Inc., New York 1938.)
- Blood 1, 99, 1946.
- J. biol. Chem. 147, 675, 1943; 157, 345, 1945.
- und Larson E. A.: Phys. Rev. 27, 478, 1947.
- Weinberg A. A.: Amer. J. Obstet. 21, 104, 1931.
- Weidenreich F.: Erg. Anat. 13, 1, 1904; 14, 345, 1905.
 - Arch. Hyg. 63, 1907.
 - Arch. exper. Zellforsch. 6, 269, 1928.
- Weiss M.: Diagnose und Prognose aus dem Harn. Leipzig-Wien 1936.
- Welin G.: Nird. Med. 25, 575, 1945.
- Whipple G. H.: J. exper. Med. 11, 331, 1909.
 - Amer. J. Physiol. 53, 236, 1920.
 - Arch. int. Med. 29, 711, 1922.
 - Amer. J. Physiol. 72, 395, 408, 419, 431, 1925; 79, 260, 271, 280, 391, 400, 1927.
 - Amer. J. med. Sci. 175, 721, 1928.
 - und Mitarb.: Amer. J. Phys. 115, 651, 1936.
 - J. exper. Med. 66, 565, 1937; 67, 89, 1938; 69, 315, 1939.
 - und Bradford W. L.: J. Paediat. 9, 279, 1936.
- Whitby L. E. H. und Hynes M.: J. Path. a. Bacter. 40, 219, 1935.
- Whittle C. H., Lyell A. und Gotman M.: Proc. r. Soc. Med. 40, 500, 1947.
- Widal F., Abrami P. und Brulé M.: C. r. Soc. Biol. 72, 694, 1922; 63, 348, 1907; ibid. 21 mars 1908; ibid. 11 avril 1908.
 - Gaz. Hôp. 1912, 1656.
 - Arch. Mal. Cœur 1, 193, 1908.
- Wiechmann E. und Schürmeyer A.: Dtsch. Arch. klin. Med. 146, 362, 1925.
- Wiener A. S.: J. amer. med. Assoc. 102, 1179, 1934.
 - und Schaefer G.: Med. Clin. N. Amer. 24, 705, 1940.
 - und Forer S.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 47, 215, 1941.
 - Bloodgroups and Blood-Transfusions. 3. Aufl. Baltimore 1943.
 - Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 56, 173, 1944.
 - Amer. J. clin. Path. 16, 319, 1946.
- Wilbrandt W.: Pflügers Arch. 245, 22, 1942.
 - Schweiz. med. Wschr. 1940, 731.
 - Experientia 1, 3, 1945.
- Wilkinson J. F. und Israels M. C. G.: Brit. med. J. 1, 139, 194, 1935.
 - Quart. J. Med. 7, 137, 1938.
- Willi H.: Schweiz. med. Wschr. 1947, 243.
- Williams H. H., Erickson B. N., Beach E. F. und Macy J. G.: J. Labor. a. Clin. Med. 26, 996, 1941.
 - Erickson B. N. und Macy J. G.: Quart. Rev. Biol. 16, 80, 1941.
- Wilson und Stanley: Clin. Soc. Trans. 26, 163, 1893.
- Winterstein E. und Maxim M.: Helvet. chim. Acta 25, 195, 1919.
- Wintrobe M. M.: Clinical Hematology. Lea & Febiger, Philadelphia 1943.
 - Matthews E., Pollock R. und Dobyns B. M.: J. amer. med. Assoc. 114, 1530, 1940.
- Wiseman B. K. und Bierbaum O. S.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 835, 1932.
- Witts L. J.: Lancet 2, 115, 1936.
- Wolfer R.: Klin. Wschr. 1931, II, 1541.
- Wolpers C. und Zwickau K.: Folia haematol. 66, 211, 1942.
- Wuhrmann F. und Wunderly Ch.: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Basel 1947.
- Wuhrmann F.: Praxis 1949, 318.
- Wu Hsien: J. Biochem. 2, 189, 1923.
- Wunderly Ch.: Z. Path. Bakter. 8, 252, 1945.

- Wyandt H., Bancroft P. M. und Winship D. T.: Arch. int. Med. 68, 1043, 1941.
- Wyss O.: Schweiz. Med. Wschr. 1920, 226; 1948, 128.
- Yorke W. und Macfie J. W.: Brit. J. exper. Path. 2, 115, 1921.
- Young L. E., Valentine W. H. und Howland J. W.: Ann. Int. Med. 24, 104, 1946.
- Young L. E.: New York State J. Med. 47, 1875, 1947.
- Zollinger H.: Interstitielle Nephritis. Basel 1945.
- Zwickau K.: Diss. Berlin 1941.

Sachregister

- Abkühlung 177
- Ätioporphyrin 35
- Agglutination 197
 - differenzierte 104
- Aldehydreaktion 55, 59, 89
 - umgekehrte 59
- Alkalanisierung 204
- Alkalose 112
- Allergie 172, 174
- Amboceptor 79, 180
- Ammoniak 118
- Anämie
 - achylische 106, 117, 125
 - renale 128, 265
 - perniziöse 31, 87, 94, 113, 117, 125, 127, 154, 256, 269
- Anilin 165
- Anionen 32
- Anisocytose 98, 273
- Anorexie 147
- Antiagglutinine 155
- antihämolytische Stoffe 84, 154, 224
- Antihistamin 185, 193, 204
- Antikörper, inkomplette 132, 134, 139, 199, 205, 224, 229, 273
- Antisphärische Substanz 17
- Apoferitin 62
- Arsen 169
- Ascorbinsäure 165, 169, 194, 252
- Austauschtransfusion 204
- Autoagglutinine 212
- Azetanelid 165

- Bagdad-Frühlingsanämie 172
- Bakterien 159
- Benzidinreaktion 88
- Bilirubin 40, 44, 83, 88
- Biliverdin 46
- Black-Tongue 173
- Blei 170, 261
- Blutfaktoren 199, 204
- Blutschatten 67
- Bluttransfusionen 192, 207

- Carrion's Disease 163
- Chinin 166
- Cholangitis 272, 280
- Choleglobin 45
- Cholémie simple familiale 276
- Cholesterin 24, 78, 112, 154, 190, 258
- Chromatolyse 67
- Chromoproteide, grüne 39, 53, 92
- Chylus 172
- Coenzymfaktor 251
- Colibazillen 160, 164
- Concanavalin 215

- Cooley Anämie 114
- Coombs-Test 141, 205, 218, 267
- Crush-Syndrom 179
- Cryogenin 165
- Crystalbumin 17

- Dekapsulation 204
- Dermoideyste 265
- Dicumarol 232
- Dinitrobenzol 165
- Dinitrotoluol 165
- Donath-Landsteinersche Reaktion 150
- Drepanocyten 21
- Dunkelfeld 15, 102
- Dyke-Young-Anämie 213, 217
- Dyskinesie der Gallenwege 280

- Ehrlich-Test 150
- Eisen 37, 83, 104, 186
 - leicht abspaltbares 39, 92
- Elliptocyten 20, 98, 243, 247, 248
 - anämie Typus Fanconi 253
- Endocarditis lenta 160, 272
- Endopause 83, 154, 178, 229
- Epilemma 29
- Erythroaplasie, akute 225
- Erythroblastose 31, 134, 201
 - familiäre (Debler) 250
- Erythrozyten
 - Aggregation 197
 - Architektur 26
 - basophil punktierte 262
 - chemische Zusammensetzung 22, 156
 - Dicke 13, 98
 - Durchmesser 13
 - Entrundung 20, 209
 - Fluoreszenz 96
 - Form 13
 - gewachsene 193
 - Ionengleichgewicht 69
 - Lebensdauer 104, 281
 - Lipoide 24, 240
 - Membran 14, 27, 64
 - Morphologie 97
 - Oberfläche 68
 - Oberflächenkräfte 69, 143
 - Proteine 23
 - Quellung 67
 - Stroma 14
 - Struktur 14
 - Volumen, kritisches 13, 67, 110
- Erythro-Leukämie 269
- Erythrophagocytose 143
- Exsanguino-Transfusion 204
- Exzentrität 20, 209

- Favismus 171, 217
 Ferritin 62
 Fluß-Säure 196, 215
 Fokalherde 194, 232
 Fragmentozyten 18, 98, 238, 248

 Gallensäuren 45, 115, 173, 258
 Gallensteine 226
 Gasbrand 161
 Geldrollenbildung 138, 197, 223
 Gerbsäure 196, 215
 Gerinnungshemmende Substanzen 109, 146, 189
 Glaukobilin 43
 Globin 22, 33
 Globuline 139
 Glutathion 23
 Granulocytopenie 187, 226

 Haffkrankheit 174
 Häm 22, 34
 Hämalligation 138
 Hämatin 51, 52
 Hämatinurie 51
 Hämochromatose 55, 95, 129
 Hämfuscin 63
 Hämoglobin 32, 86
 Hämoglobinämie 84
 Hämoglobinurie 84
 nächtliche 185
 Hämolyse
 experimentelle 71, 196
 intravasale 83
 Kinetik 74
 klinische Einteilung 156
 kolloid-osmotische 64
 -Kurve, prozentuale 72
 Mechanik 63
 nicht kolloid-osmotische 64
 osmotische 64, 177
 path. Manifestationen (Tabelle) 158
 pH-Einflüsse 76, 188
 Reversion 67, 79
 sekundäre 256
 symptomatische 142, 173, 256
 Temperatureinflüsse 76
 Verzögerung u. Beschleunigung 75
 Hämolysine 70, 77, 84, 132, 215
 komplexe 180
 Hämolytische Anämie
 erworbene 215
 Typus Haden 246
 bei Philippinern 249
 geschlechtsgebundene
 Typus Cooley 248
 hereditäre (nicht sphärocytäre
 Crosby) 252
 Typus Rundles and Falls 247
 Hämolytischer Ikterus, erworbener 106

 Hämosiderin 62, 186, 192, 228, 235, 241
 Harzsäuren 175
 Hepatitis epidemica 128, 212, 272, 275
 Herzinsuffizienz 228
 Hyperbilirubinämie 85
 Hypernephrom 173, 265
 Hypersplenie 266
 Hypotonie 107, 177

 Ikterus 95, 146
 intermittens juvenilis 127, 276
 Immunagglutinine 138, 142
 Immunhämolysine 132, 196
 Immunkörper 132
 Indol 173, 265
 Infektionen 159, 186
 Inkubationsresistenz
 mechanische 126
 osmotische 126
 Innenkörper 100, 114, 118, 165, 167
 Innenkörperanämie 125, 127, 254
 Isoagglutinine 132, 138, 142, 198, 204
 Isohämolysin 215
 Isotope 105

 Kalium 180, 204, 234
 Kaliumchlorat 170
 Kälteagglutinine 136, 204, 210, 217, 218, 273
 inkomplette 142
 Kältehäoglobinurie 114
 paroxysmale 181
 Kältehämolysine 132, 150
 Karzinom 173, 213, 217
 Katalase 38, 84, 154, 167, 188
 Kationen 32, 64, 74
 Kephalin 24
 Knochenmark 153, 224
 Kobragift 78
 Kohäsion 122, 130
 Kohlenoxydhämoglobin 37
 Kohlensäure 183, 188
 Kohlensäureanhydrase 167
 Komplement 79, 132, 139, 146, 172, 180, 189, 196, 197
 Konglutinin 134, 139
 Konstitutioneller hämolytischer Ikterus 31, 87, 94, 106, 114, 117, 125, 127, 142, 143, 144, 148, 155, 219
 Konstitution, hämolytische 219, 227
 Konstitutionelle Anfälligkeit zu Hämolysen 255
 Koprochrom 48
 Koproporphyrin 57, 263
 Krise, hämolytische 220, 225, 234
 Kugelzelle 16

 Leber 83, 154, 165, 169, 242, 275
 -Punktion 278

- Leber-Zirrhose 95, 114, 117, 125, 127, 146,
 229, 270, 275
 Lederer-Anämie 154, 171, 213, 216
 Leptozyten 19
 Leukozyten 98
 Leukämie 94, 125, 127, 142, 146, 173,
 213, 267
 Lezithin 24, 112, 154, 190
 Lipämie 84
 Loutitsche Anämie 120, 127, 142, 205
 Lues 184, 274
 Lymphogranulom 142, 213, 173, 269
 Lymphozyten 132
 Lysolecithin 83, 143, 173, 211, 229

 Malaria 162, 274
 Makrozyten 21
 Makroplanie 20, 270
 Makrosphärozytose 218, 275
 Marchiafavasche Anämie 87, 94, 114,
 117, 118, 120, 125, 142, 146, 185, 204
 Marschhämoglobinurie 178
 Mechanische Schädigung 83
 Meniskozyten 21
 Mesobilifuscin 48
 Mesobilirhodin 43
 Mesobilirubin 40
 Mesobiliviolin 43
 Methämalbumin 50, 162
 Methämalbuminämie 85
 Methämoglobin 37, 50, 163
 Methämoglobinämie, familiäre 250
 Methylchlorid 165
 Methylenblau 169, 252
 Mikrozyten 21
 Mikrozytose 98
 Mikrosphärozytose 161, 216
 Millonsche Probe 55
 Milzatrophy 255, 259
 Milzfunktion 82, 266
 Milztumor 274
 Milzvenenthrombose 146, 149, 274
 Mittelmeeranämie 128, 142, 237
 Mononucleose 210, 273
 Mumps 274
 Mutation 229
 Myanesin 165
 Myelom 213
 Myoglobin 61, 174, 176, 180
 Myoporphyrurie 176
 Myositis myoglobinurica 176

 Nephritis 84
 interstitielle 204
 Nieren 178, 179, 192, 202
 Nitrite 164

 Oroyafieber 163
 Orthostase 178

 Osmometer 67
 Ovalozyten 20
 Oxyhämoglobin 37
 Pappenheimerkörperchen 103
 Paramidophenol 167
 Parotitis epidemica 274
 Pellagra 61
 Penicillin 185
 Pentdyopent 47, 84
 Phenazetin 165
 Phenylhydracin 165
 Phenylhydroxylamin 167
 Phosphatide 258, 24
 Phosphor 169
 Phytotoxine 170, 215
 pH 17, 18, 27, 32, 36, 76, 112, 123, 188
 Pigmentzirrhose 129
 Pilocarpin 194
 Plasmochin 166
 Plasmolemma 29
 Platozyten
 Poikilozyten 18, 98
 Polyzythämie 31, 165, 274
 Polyglobulie 245, 248
 Porphin 35
 Porphobilinogen 252
 Porphyrurie 60, 95
 Porphyrine 41, 56, 167
 Protoporphyrin 35, 46, 57, 96
 Pseudoagglutination 138
 Pseudohämoglobin 38
 Pseudomakrozytose 152
 Pseudomethämoglobin 38
 Pyrogallol 117, 166

 Randkörperchen 102
 Resistenz
 -breite 111, 128
 mechanische 121, 187, 213, 223, 239,
 244, 257, 263
 osmotische 106, 213, 223, 235, 239,
 244, 257, 263, 276
 Resistenzkurve 74
 Reticulozyten 106, 112, 151, 223
 Reticulozytenfärbung 101
 Reticuloendotheliales System 83, 132
 Rhesussystem 133, 138, 142, 200, 204
 Ricine 170
 Röntgenstrahlen 177, 271
 Rosenbachtest 150
 Saponin 65, 78, 112, 170, 239, 258
 Saridon 165
 Sepsis 160
 Sepsis lenta 94
 Serumeisen 91
 Sichelzellen 21
 Sichelzellanämie 31, 142, 155
 Siderozyten 102, 223, 233, 262
 Spektraltafel 297

Sphärozyt 16, 63, 64, 66, 74, 79, 119, 197
Sphingomyelin 24
Splenektomie 148, 194, 208, 225, 232,
237, 241, 261, 271

Stechapfelform 17
Sprue 146, 261
Sulfhämoglobin 52, 127, 163
Sulfonamide 53, 114, 117, 166, 210

Schistozyten 18, 238
Schlaf 186
Schlangengift 144, 172
Schlesingersche Probe 89
Schleiersenkung 223
Schummsche Reaktion 51, 52
Schwangerschaft 174, 218, 265
Schwarzwasserfieber 162

Staphylokokken 160
Starkstrom 180
Stase 83, 154, 178, 229
Stechapfel 65
Sterkobilin 90, 225
Sterkobilinogen 41
Stoffwechselgifte 172
Stokes Reagens 51
Streptokokken 161
Stroma 81
Stromatolyse 67, 82

Targetzellen 19
Temperatur 177
Thalassämie 237
Therapie 294
Thomsen-Phänomen 138
Thrombose 228, 234
Thrombozyten 98
Transfusionszwischenfälle 134, 198, 200,
202
Trinkwasser 164

Tuberkulose 274
Turmschädel 227
Typhus 274

Übermikroskop 14
Ulcus cruris 226, 234, 245
Ultraschall 180
Ultraviolettlicht 177
Urämie 125
Urin 180
Urochrom 47, 55
Uroerythrin 54
Uroporphyrin 57
Urobilin 89, 104
-Quotient 91
-Mauserungsindex 91
Urobilinogen 40, 89

Variationskurve 73
Verbrennungen 119, 176
Verdauung 173
Verdiglobin 38
Verdoglobin 28, 53, 54, 102
Verruca Peruviana 163
Viruserreger 159, 273
Viruspneumonie 210, 212
Vitaid 15

Wärmehämolysine 132
Wärmeresistenz 119, 189
Wassermann-Reaktion 184

Xantomatose 117
Xanthorubin 55
X-Protein 134

Zeitverdünnungskurve 72
Zielscheibenzellen 19, 98, 242, 247, 259
Zwiebeln 170
Zyanose 211

